НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ (НИКЕЯ): ДИЗАЙН, ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Марцевич С. Ю.[1], Лукина Ю. В.[1], Кутишенко Н. П.[1], Акимова А. В.[1], Воронина В. П.[1], Лерман О. В.[1], Гайсенок О. В.[2], Гомова Т. А.[3], Ежов А. В.[4], Куимов А. Д.[5], Либис Р. А.[6], Матюшин Г. В.[7], Митрошина Т. Н.[8], Нечаева Г. И.[9], Резник И. И.[10], Скибицкий В. В.[11], Соколова Л. А.[12], Чесникова А. И.[13], Добрынина Н. В.[14], Якушин С. С.[14]

Цель. Изучить влияние добавления никорандила на клиническое течение и отдаленные исходы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), а также оценить качество жизни и приверженность к лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную терапию по поводу ХИБС. В настоящей статье приводятся описание дизайна исследования НИКЕЯ и результаты по антиангинальной эффективности рекомендованного препарата.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное наблюдательное многоцентровое. В исследовании приняли участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ. Всего в исследование было включено 590 пациентов: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов составил 65,1±9,6 лет. У всех пациентов имелись критерии включения в исследование и не было критериев исключения. Всем пациентам исследования в дополнение к стандартной антиангинальной терапии был рекомендован прием никорандила (Н) в дозе 20 мг/сут. с титрацией до 40 мг/сут. через 1 мес. наблюдения. По протоколу исследования было предусмотрено 3 визита пациента к врачу (визит включения, визит 1 мес. и 3 мес. от включения): В0, В1 и В3. Во время визитов проводился физикальный осмотр, измерение антропометрических и гемодинамических параметров. Антиангинальная эффективность препарата оценивалась с помощью дневников самоконтроля по учету приступов стенокардии и требующемуся количеству короткодействующих нитратов (КДН) для их купирования. Во время В0 и В3 пациенты заполняли Сиэтлский опросник по оценке качества жизни у больных ИБС, во время В0 также заполнялся оригинальный опросник по оценке приверженности.

Результаты. Из 590 человек, включенных в программу НИКЕЯ, 582 пациента (98,6%) подтвердили свое намерение принимать Н, 8 человек — сразу отказались от приобретения дополнительных медикаментов. На запланированные визиты В1 и В3 пришли 552 пациента: из них 402 больных начали прием Н, через 1 месяц продолжили прием препарата 383 человека, а через 3 мес. от включения — 327 пациентов. Во время визитов В1 и В3 отмечено статистически значимое урежение приступов стенокардии и уменьшение потребности в препаратах КДН ($p<0,05$). При сравнительном анализе динамики этих показателей у больных, принимавших Н по рекомендованной схеме, и у пациентов, прекративших или изначально отказавшихся от приема препарата (группа контроля), было выявлено, что данные показатели снижались в обеих группах, однако в группе Н — более выраженно, и к 3 мес. наблюдения различия между исследуемыми группами стали статистически значимыми ($p<0,05$). В течение первых 3 мес. наблюдательной программы отмечалось почти трехкратное увеличение числа больных, страдающих стенокардией напряжения I ФК: с 4% до 11,6%, и уменьшение числа пациентов со стенокардией III ФК в 1,5 раза: с 32% до 20%.

Заключение. Результаты наблюдательной программы продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность дополнительно назначенного Н — антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения и уменьшение — с III ФК, соответственно.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 75–82
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-75-82

Ключевые слова: наблюдательное исследование, никорандил, стабильная стенокардия напряжения, антиангинальная эффективность, функциональный класс стенокардии.

[1]ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; [3]Государственное учреждение здравоохранения Тульской области Тульская областная клиническая больница, Тула; [4]ФГБОУ высшего образования Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск; [5]ФГБОУ высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; [6]ФГБОУ высшего образования Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург; [7]ФГБОУ высшего образования Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; [8]Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области Поликлиника № 3, Орел; [9]ФГБОУ высшего образования Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; [10]ФГБОУ высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; [11]ФГБОУ высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; [12]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [13] ФГБОУ высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; [14] ФГБОУ высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Марцевич С. Ю.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Акимова А. В. — м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, Гайсенок О. В. — к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, Гомова Т. А. — к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Ежов А. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры Врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Либис Р. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, Митрошина Т. Н. — врач-кардиолог, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Резник И. И. — профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Соколова Л. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. НИЛ профилактической кардиологии, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, Добрынина Н. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
smartsevich@gnicpm.ru

Рабочая группа исследования НИКЕЯ: Акулина Е. Н. (Екатеринбург), Шинкарева С. Е. (Ижевск), Гребнев С. А. (Ижевск), Кудряшов Е. А. (Краснодар), Фендрикова А. В. (Краснодар), Скибицкий А. В. (Краснодар), Немик Д. Б. (Красноярск), Питаев Р. Р. (Красноярск), Алтаев В. Д. (Красноярск), Самохвалов Е. В. (Красноярск), Столбиков Ю. Ю. (Красноярск), Дмитриева Н. А. (Москва), Загребельный А. В. (Москва), Захарова А. В. (Москва), Балашов И. С. (Москва), Леонов А. С. (Москва), Сладкова Т. А. (Москва), Зеленова Т. И. (Москва), Шестакова Г. Н. (Москва), Колганова Е. В. (Москва), Максимова М. А. (Москва), Москаленко И. В. (Новосибирск), Шуркевич А. А. (Новосибирск), Логинова Е. Н. (Омск), Гудилин В. А. (Омск), Журавлева Л. Л. (Орел), Лоба-

нова Г. Н. (Орел), Лунева М. М. (Орел), Кондратенко В. Ю. (Оренбург), Калачева Н. М. (Ростов-на-Дону), Коломацкая О. Е. (Ростов-на-Дону), Дубищева Н. Ф. (Ростов-на-Дону), Ромадина Г. В. (Ростов-на-Дону), Чугунова И. Б. (Ростов-на-Дону), Скаржинская Н. С. (Ростов-на-Дону), Буланов А. В. (Рязань), Трофимова Я. М. (Рязань), Николаева А. С. (Рязань), Савинова Е. Б. (Санкт-Петербург), Иевская Е. В. (Санкт-Петербург), Васильева Л. Б. (Санкт-Петербург), Зубарева Л. А. (Тула), Берберфиш Л. Д. (Тула), Горина Г. И. (Тула), Надежкина К. Н. (Тула), Юнусова К. Н. (Тула), Никитина В. Ф. (Тула), Дабижа В. Г. (Тула), Ренко И. Е. (Тула), Соин И. А. (Тула).

АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину, ББ — бета-адреноблокаторы, В0, В1, В3 — визит 0 (включение), визит 1 (1 мес. наблюдения), визит 3 (3 мес. наблюдения), ВР — врачебные рекомендации, НИКЕЯ — Наблюдательного Исследования по обобщению и анализу обезличенных статистических данных о группе пациентов с высоким рисКом сердечно-сосудистых осложнЕний, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациЯми показания к проведению терапии препаратом никорандила — "КОРДИНИК", Н — никорандил, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КАГ — коронароангиография, КДН — короткодействующие нитраты, мм рт.ст. — миллиметр ртутного столба, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.09.2017
Рецензия получена 04.09.2017
Принята к публикации 08.09.2017

OBSERVATIONAL MULTICENTER TRIAL OF NICORANDIL USE IN STABLE CORONARY HEART DISEASE HIGH RISK PATIENTS (NIKEA): DESIGN AND FIRST RESULTS

Martsevich S. Yu.[1], Lukina Yu. V.[1], Kutishenko N. P.[1], Akimova A. V.[1], Voronina V. P.[1], Lerman O. V.[1], Gaisenok O. V.[2], Gomova T. A.[3], Ezhov A. V.[4], Kuimov A. D.[5], Libis R. A.[6], Matyushin G. V.[7], Mitroshina T. N.[8], Nechaeva G. I.[9], Reznik I. I.[10], Skibitsky V. V.[11], Sokolova L. A.[12], Chesnikova A. I.[13], Dobrynina N. V.[14], Yakushin S. S.[14]

Aim. To assess the results of addition of nicorandil to the treatment of ischemic heart disease: clinical course and long-term outcomes, and to evaluate life quality and treatment adherence in stable angina patients. The article provides data on the NIKEA study design and results of antianginal efficacy of the drug.

Material and methods. The design is prospective multicenter observational study. Totally, 14 institutions participated, from different Russia regions. Included 590 patients: 261 women (44,2%) and 329 men (55,8%). Mean age 65,1±9,6 y.o. All patients had inclusion criteria and no exclusion criteria. All participants, in addition to standard antianginal therapy, were recommended to take nicorandil dosage 20 mg daily with titration up to 40 mg daily in 1 month of the observation. By the protocol, three office visits were set (inclusion, in 1 month and in 3 months): V0, V1, V3. During the visits, physical examination was done, anthropometry, hemodynamics measurement. Antianginal efficacy was assessed with patients diaries on angina attacks and demand of short-acting nitrates (SAN). At the visits V0 and V3 patients completed Seattle life quality questionnaire in CHD, and at V0 also an original questionnaire was completed for adherence evaluation.

Results. Among 590 patients included in NIKEA, 582 (98,6%) confirmed their intention to take nicorandil and 6 refused to buy additional medication. On the planned visits V1 and V3 552 patients came: of them 402 started taking nicorandil, and in 1 month 383 continued; in 3 months — 327 patients continued. During the visits V1 and V3 a statistically significant decrease in angina attacks frequency and in demand of SAN was noted ($p<0,05$). In comparison analysis of dynamics of these parameters with those refused or having stopped taking the medication (controls) it was found that these parameters declined in both groups, and in nicorandil group — more seriously; in 3 months the difference between groups became significant ($p<0,05$). During the first 3 months of the observation there was almost triple increase of those having 1st functional class of angina: from 4% to 11,6%, and decrease of the 3rd class angina patients almost 1,5 times: from 32% to 20%.

Conclusion. The results of observational program demonstrated good antianginal efficacy of the added nicorandil — antianginal medication with proven positive prognostic influence: decrease of angina attacks, decrease of the demand in SAN, increase of the 1st functional class patients and decrease — of the 3rd, respectively.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 75–82
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-75-82

Key words: observational study, nicorandil, stable angina, antianginal efficacy, angina functional class.

[1]National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; [2]Joint Hospital and Polyclinics of the President Administration, Mosow; [3]Tulskaya Oblast Clinical Hospital, Tula; [4]Izhevskaya State Medical Academy, Izhevsk; [5]Novosibirsk State Medical Academy, Novosibirsk; [6]Orenburg State Medical University (OrSMU), Orenburg; [7]V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [8]BHI of Orlovskaya Oblast, Polyclinics № 3, Orel; [9]Omskiy State Medical University, Omsk; [10]Uralskiy State Medical University, Ekaterinburg; [11]Kubanskiy State Medical University, Krasnodar; [12]Federal Almazov North-West Medical Research Centre of the Ministry of Health, Saint-Petersburg; [13]Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu; [14]I. P. Pavlov Ryazansky State Medical University, Ryazan, Russia.

Workgroup of the study NIKEA: Akulina E. N. (Ekaterinburg), Shinkareva S. E., Grebnev S. A. (Izhevsk), Kudryashov E. A., Fendrikova A. V., Skibitsikiy A. V. (Krasnodar), Nemik D. B., Pitaev R. R., Altayev V. D., Samokhvalov E. V., Stolbikov Yu. Yu. (Krasnoyarsk), Dmitrieva N. A., Zagrebelnyi A. V., Zakharova A. V., Balashov I. S., Leonov A. S., Sladkova T. A., Zelenova T. I., Shestakova G. N., Kolganova E. V., Maksimova M. A. (Moscow), Moskalenko I. V., Shurkevich A. A. (Novosibirsk), Loginova E. N., Gudilin V. A. (Omsk), Zhuravleva L. L., Lobanova G. N., Luneva M. M. (Orel), Kondratenko V. Yu. (Orenburg), Kalacheva N. M., Kolomatskaya O. E., Dubishcheva N. F., Romadina G. V., Chugunova I. B., Skarzhinskaya N. S. (Rostov-na-Donu), Bulanov A. V., Trofimova Ya. M., Nikolaeva A. S. (Ryazan), Savinova E. B., Ievskaya E. V., Vasilyeva L. B. (St. Petersburg), Zubareva L. A., Berberfish L. D., Gorina G. I., Nadezhkina K. N., Yunusova K. N., Nikitina V. F., Dabizha V. G., Renko I. E., Soin I. A. (Tula).

Несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику инвазивных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), проблема хронического симптомного течения данного заболевания — стенокардии напряжения — остается весьма актуальной. Помимо обязательного назначения препаратов, улучшающих прогноз при ИБС, среди которых есть как не обладающие антиангинальной активностью (статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ), так и оказывающие такой эффект (бета-адреноблокаторы, ББ), нередка ситуация, когда для устранения приступов стенокардии пациентам требуется допол-

нительное назначение антиангинальных препаратов. Кроме того, антиангинальные препараты первой линии (согласно современным клиническим рекомендациям (КР) — ББ и антагонисты кальция (АК) — не всегда обладают хорошей переносимостью [1]. На фоне традиционной терапии антиангинальными препаратами приступы стенокардии могут сохраняться, что часто приводит к рекомендации проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) таким пациентам [2]. Таким образом, в реальной клинической практике нередки случаи направления больных ИБС: стенокардией напряжения на оперативные вмешательства, в то время как возможности лекарственной терапии остаются далеко не исчерпанными. О значительных возможностях медикаментозного лечения, порой не уступающего, а иногда превосходящего по эффективности даже современные инвазивные методы лечения, упоминается еще в работе корифеев отечественной кардиологии и клинической фармакологии Л. А. Мясникова и В. И. Метелицы [3], изданной более четырех десятилетий назад, однако проблема недостаточного использования возможностей лекарственной терапии у больных хронической ИБС (ХИБС) остается актуальной и в наши дни.

Согласно современным КР по лечению стабильной ИБС препараты второй линии могут быть добавлены к терапии стабильной стенокардии с учетом частоты сердечных сокращений, артериального давления (АД) и переносимости (класс рекомендаций IIа, уровень доказательности B) [4]. В ряде случаев, в зависимости от наличия ряда сопутствующих заболеваний и проблем переносимости, препараты второй линии могут выступать и в качестве средств первой линии (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [5].

Особым преимуществом в описанных ситуациях пользуются препараты, не только уменьшающие число и интенсивность приступов стенокардии, и тем самым повышающие качество жизни пациентов со стенокардией напряжения, но и благоприятно влияющие на прогноз жизни таких больных. В этом аспекте значительный интерес представляет активатор калиевых каналов никорандил, механизм действия которого обусловлен способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы. Особенностью этого препарата является то, что он способен улучшить не только качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, но и прогноз заболевания и жизни у них. Эти эффекты никорандила были подтверждены результатами исследований IONA, JCAD, OACIS [6-8]. Также было показано, что максимальное снижение риска смерти среди принимавших препарат пациентов регистрировалось у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных с артериальной гипертензией.

Никорандил был включен в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского Общества Кардиологов (2006г), позиции препарата не изменились и в обновленных рекомендациях (2013г), в которых предлагается его использование (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости ББ и АК или их низкой эффективности (класс рекомендаций IIа, уровень доказательности B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс рекомендаций IIв, уровень доказательности B) [9].

В России никорандил был зарегистрирован только в 2009г (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), в связи с этим, опыт применения данного препарата у российских врачей относительно невелик. В настоящее время продолжаются исследования никорандила в клинической практике. Недавно в России было завершено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (РКИ) “КВАЗАР” по изучению эффективности препарата с помощью проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле. Результаты этого РКИ продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность [10]. Однако проведенные ранее исследования не были лишены ряда ограничений, таких как отсутствие подробной информации о дозах, продолжительности и приверженности терапии никорандилу в условиях реальной клинической практики. В связи с этим, актуальными остаются вопросы продолжения изучения различных аспектов, связанных с назначением никорандила пациентам со стабильной стенокардией напряжения. Решить многие из этих вопросов позволяют грамотно спланированные наблюдательные исследования, не предполагающие активного вмешательства в процесс лечения пациентов.

Целью исследования НИКЕЯ было изучение влияния добавления никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) на клиническое течение и отдаленные исходы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), оценка качества жизни и приверженности к лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную терапию по поводу ХИБС. В настоящей статье приводятся описание дизайна исследования НИКЕЯ и результаты по антиангинальной эффективности рекомендованного препарата.

Материал и методы

Дизайн — проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. Координация исследования проводилась АНО “Национальное общество доказательной фармакотерапии”. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в программе. В исследовании принимали участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва (2 центра), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Тула, Рязань, Ростов-на-Дону, Ижевск, Красноярск, Краснодар, Новосибирск, Омск, Оренбург, Орел. Количество больных,

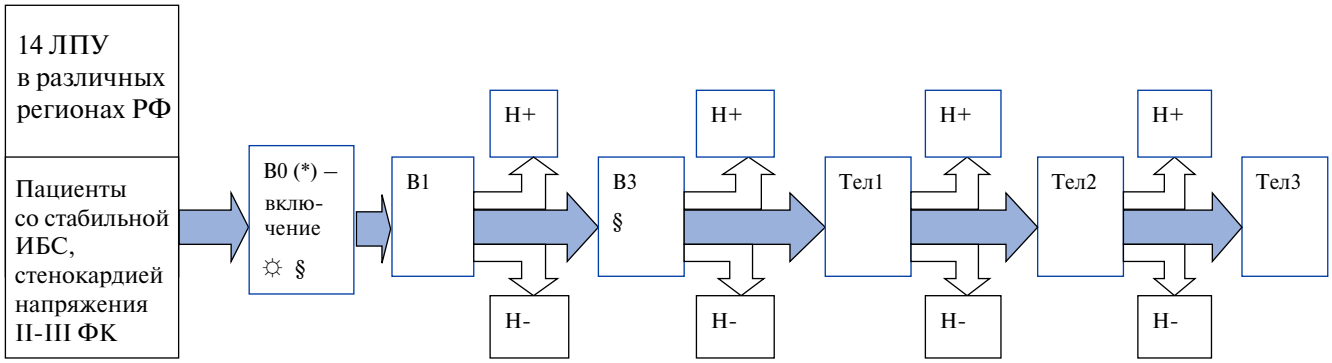

Рис. 1. Схема исследования НИКЕЯ.

Примечания: *В1 — рекомендовано добавить никорандил к получаемой терапии В2 — визит через 1 мес., В3 — визит через 3 мес., Тел1 — тел. контакт через 9 мес., Тел2 — тел. контакт через 15 мес., Тел3 — тел. контакт через 21 мес., ☼ — опросник по приверженности, § — Сиэтлский опросник для больных ИБС. Н+ — принимают никорандил, Н- — не принимают: отказ или (НЯ) или др. причины.

На каждом визите и телефонном контакте проводятся: опрос пациента о соблюдении рекомендаций и назначений врача; уточнение информации о базовой антиангинальной терапии и сопутствующей терапии; опрос пациента/родственников о всех нежелательных явлениях (НЯ), в том числе госпитализаций. На визитах В1 и В3 самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом Сиэтлского опросника для больных с ИБС — SAQ. На визите В1 самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом оригинальной анкеты по оценке приверженности к терапии.

включенных в исследование в каждом лечебном учреждении, было ограничено общим количеством пациентов в программе (конкурентный набор).

Всего в исследование было включено 590 пациентов: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов 65,1±9,6 лет. У всех пациентов имелись критерии включения в исследование: доказанная перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ), операциями по восстановлению проходимости коронарного русла, инструментальными методами диагностики (коронароангиография, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия, пробы с физической нагрузкой) ИБС и стабильная стенокардия напряжения, и не было критериев исключения: ОИМ давностью менее 3 мес., тяжелых нарушений ритма и проводимости, выраженных артериальной гипотонии, анемии, гиперкалиемии, хронической сердечной недостаточности III-IV ФК по NYHA, был запрещен прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Схема исследования приведена на рисунке 1.

Продолжительность участия в программе каждого пациента была не более 21 мес. Программа включала проведение трех визитов в лечебные учреждения в течение первых трех месяцев от начала исследования (визит включения, визиты через 1 и 3 мес.): В0, В1, В3, а также 3 телефонных контакта (каждые полгода) с пациентами: через 9, 15 и 21 мес. наблюдения, соответственно.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, на первом визите (В0) и через 12 недель (В3) в лечебно-профилактическом учреждении предлагалось заполнить опросники по оценке качества жизни (Сиэтлский опросник для больных с ИБС — SAQ), однократно на первом визите заполнялся опросник по оценке приверженности к лечению (разработанный в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России), включавший 4-вопросный тест Мориски-Грина [11].

Критерием эффективности являлось антиангинальное действие рекомендованного лечения никорандилом, определяемое как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в КДН на основании результатов заполнения пациентами дневника самоконтроля за период в 12 недель (3 мес.) в сравнении с исходными показателями.

Следует подчеркнуть, что при выполнении сравнительного анализа данных группы пациентов формировались в зависимости от показателя приверженности врачебным рекомендациям (ВР): 1) пациенты, принимавшие никорандил на протяжении, как минимум, 3 первых мес. наблюдения; 2) больные, отказавшиеся от приема препарата и 3) пациенты, начавшие принимать никорандил, но прекратившие прием препарата по разным причинам на различных этапах наблюдения (в ряде случаев две последние группы объединялись в одну — группу контроля).

В данной статье будут рассмотрены результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ по оценке антиангинальной эффективности никорандила.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных. Результаты описательной статистики представлены в виде M±σ (M — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили) — для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (процентов) — для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы t-критерий Стьюдента, тест Манна-

Таблица 1

Антропометрические и гемодинамические показатели: общие данные, сравнение групп мужчин и женщин (M±σ)

	Общие данные	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет	65,1±9,6	62,9±9,0	67,9±7,5	<0,05
ИМТ, кг/м^2	29,9±4,9	29,2±4,4	30,9±5,3	<0,05
ОТ, см	96,9±14,1	98,8±13,4	94,4±14,6	н.п.
САД, мм рт.ст.	134,9±16,0	132,0±14,3	138,5±17,2	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	81,5±10,2	80,3±8,9	83,0±11,5	<0,05
ЧСС, уд./мин	70,2±7,9	69,7±8,2	70,9±7,5	н.зн.

Сокращения: н.п. — не применимо, н.зн. — не значимо (p>0,05), ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД и ДАД — систолическое АД и диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Уитни (для количественных переменных), критерий независимости χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2x2), z-критерий для сравнения пропорций. В связи с распределением, отличным от нормального, сравнение результатов лечения (число приступов стенокардии, число таблеток/доз КДН) проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение пациентов двух групп, отличавшихся приверженностью к выполнению ВР, применялся метод Краскала-Уоллисса (для независимых выборок). Сравнение данных по всем трем визитам (В0, В1 и В3) выполнялось с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок.

Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Из 590 пациентов большинство (427 человек, 72,4%) никогда не курили, 87 (14,7%) человек были курильщиками, 76 человек (12,9%) отказались от курения. У 240 пациентов (40,7%) наследственность по ССЗ была отягощена, у каждого пятого (21,5%) — сведений о наследственности не было. Больше половины больных (63,4%) отмечали, что для них характерен низкий уровень физической активности.

Оцениваемые антропометрические и гемодинамические параметры приведены в таблице 1.

По условиям включения в наблюдательную программу все пациенты имели в диагнозе верифицированную ИБС с наличием стабильной стенокардии напряжения. Стенокардия 1 ФК была диагностирована у 26 пациентов (4,4%), 3 ФК — у 189 человек (32%), большинство больных — 375 человек (63,6%) — страдали стенокардией напряжения 2 ФК. 374 человека перенесли ОИМ в анамнезе, у 234 пациентов ИБС была верифицирована результатами КАГ, из них 125 больным было выполнено чрескожное вмешательство по восстановлению проходимости коронарного русла (ЧКВ), а 54 человека перенесли операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Положительные результаты стресс-эхокардиографии и пробы с физической нагрузкой подтвердили диагноз ИБС

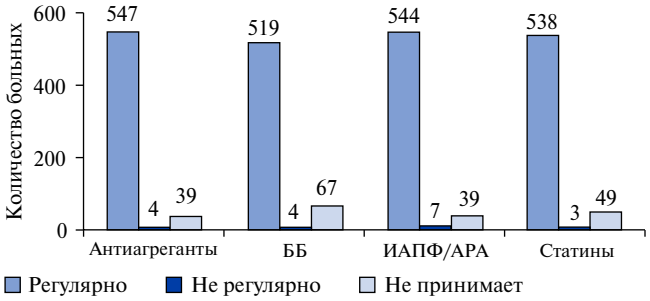

Рис. 2. Прием препаратов, рекомендованных больным ИБС согласно КР.

у 66 и 188 пациентов, соответственно, троим больным была выполнена сцинтиграфия, верифицировавшая наличие ишемии миокарда. Почти у половины участников исследования (44,7%) были зарегистрированы ЭКГ-признаки (патологические зубцы Q) перенесенного инфаркта миокарда.

Из 590 включенных в программу НИКЕЯ человек 582 пациента (98,6%) подтвердили свое намерение покупать рекомендованный препарат никорандил, 8 человек — сразу отказались от приобретения дополнительных медикаментов. На запланированные визиты через 1 и 3 мес. пришли 552 пациента. Из них 402 больных начали прием никорандила, через 1 мес. продолжили прием 383 человека, а через 3 мес. от включения — 327 пациентов. На визите 3 мес. только 81 человек из 327 принимал никорандил в дозе 40 мг/сут., 244 пациента принимали препарат в дозе 20 мг/сут. (при двукратном приеме), у 2 человек доза препарата не была указана.

На рисунке 2 приведены сведения по приему пациентами, участвовавшими в исследовании, обязательных к применению у больных ИБС (в соответствии с современными КР по лечению больных ХИБС [9]) лекарственных средств: антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов (ББ) и ингибиторов АПФ (ИАПФ) или антагонистов к рецепторам ангиотензина (АРА). Следует отметить, что эти препараты были назначены больным, принимавшим участие в программе, в среднем, в 90% случаев.

Во время визита В0 у пациентов регистрировалось в среднем 5,6 приступов стенокардии в день (медиана

Таблица 2

Сравнительная оценка динамики приступов стенокардии и потребности в КДН в группах Н и контроля во время визитов В0-В1-В3

Количество приступов стенокардии/нед.	В0	В1	В3
Группа Н	4 (2;7)	1,8 (0,8;3,5)	0,7 (0,2;1,5)
Группа контроля	7 (3;7)	2,4 (1,1;4,2)	1,4 (0,5;3,7)
p	>0,05	0,337	0,001
Количество таблеток/доз КДН в нед.	В0	В1	В3
Группа Н	3 (1;6);	1,2 (0,2;2,7)	0,5 (0;1,2)
Группа контроля	2 (0,5;3)	1,4 (0;2,8)	0,9 (0;3,3)
p	>0,05	0,646	0,035

Примечание: данные представлены в виде Me (25%;75%) (Me — медиана, 25% и 75% — соответствующие квартили).

Сокращение: Н — никорандил.

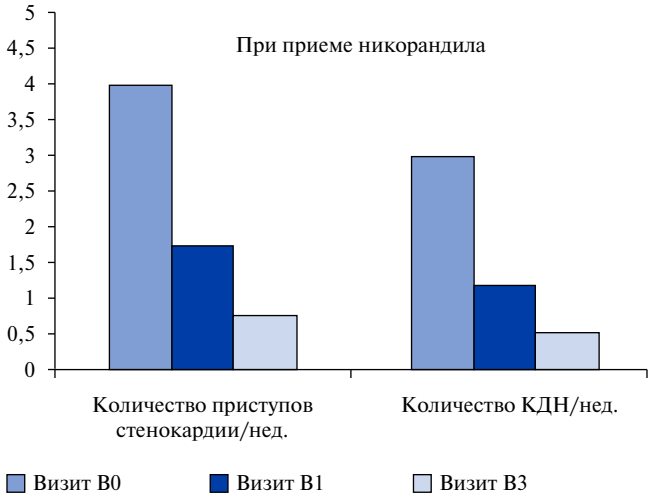

Рис. 3. Динамика показателей эффективности антиангинальной терапии на фоне приема никорандила.

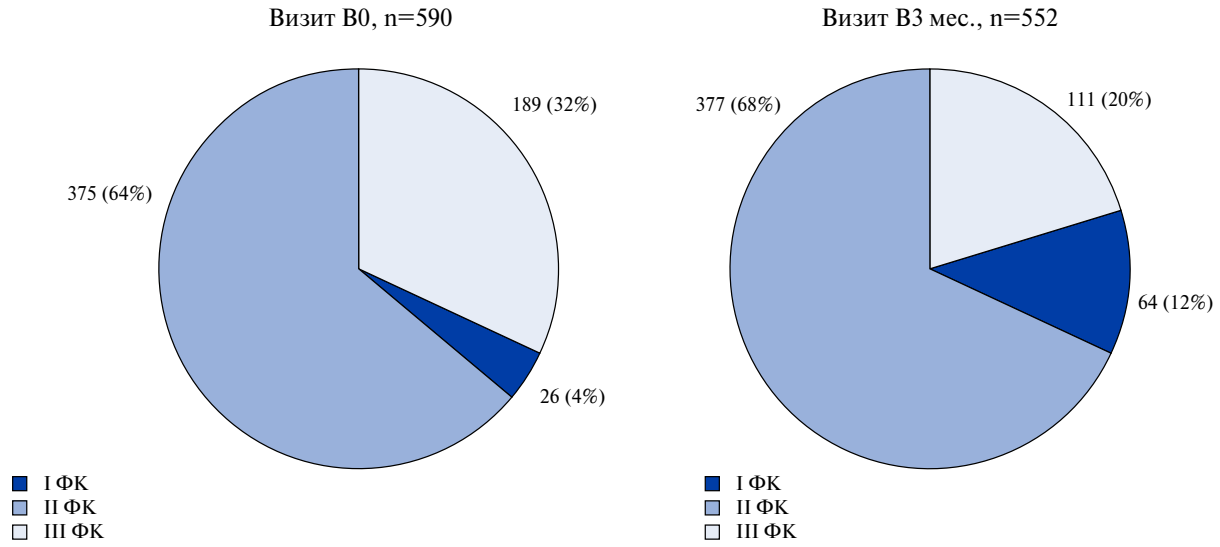

Рис. 4. Распределение пациентов по ФК стенокардии во время визитов включения (В0), n=590 и через 3 месяца наблюдения (В3), n=552.

и квартили 4 (2;7)), купирующихся приемом в среднем 4,6 (медиана и квартили 3 (1;6)) таблеток или доз (для спреев) КДН. Согласно протоколу исследования всем пациентам, включенным в программу, был рекомендован прием никорандила в дозе 10 мг 2 раза в день, во время визита В1 доза препарата при хорошей переносимости должна была быть удвоена.

Через 1 мес. наблюдения (В1) отмечено статистически значимое урежение приступов стенокардии ($p<0,05$) и уменьшение потребности в препаратах КДН ($p<0,05$) при приеме никорандила (рис. 3).

При анализе динамики приступов стенокардии и количества таблеток/доз КДН, выполненном в двух группах: больных, принимавших никорандил по рекомендованной схеме, и пациентов, прекративших или изначально отказавшихся от приема препарата (группа контроля), по методу Краскала-Уоллиса (для независимых выборок), было выявлено, что данные показатели снижались в обеих группах, однако в группе никорандила — более выраженно, и к 3 мес. наблюдения различия между исследуемыми группами стали статистически значимыми, даже несмотря на то, что 75% (246 из 327) пациентов принимали препарат в дозе 20 мг/сут., а не 40 мг/сут. согласно ВР во время визита В1 (табл. 2).

При анализе по методу Краскала-Уоллиса различий между группами пациентов, принимавших никорандил и прекративших прием, было выявлено статистически значимо меньшее число зарегистрированных приступов стенокардии в неделю в группе никорандила через 1 мес. наблюдения ($p<0,0001$) и через 3 мес. наблюдения ($p=0,046$). Однако стоит отметить, что между группами

больных, не принимавших никорандил, прекративших прием препарата на разных этапах наблюдения и принимавших данный препарат в течение первых 12 недель наблюдения, изначально существовали статистически значимые отличия: наименьшие число приступов стенокардии и потребность в КДН были зарегистрированы в группе, не принимавших никорандил пациентов, наибольшие показатели в начале исследования были в группе больных, в дальнейшем принимавших препарат. Вероятно, это обусловлено лучшей приверженностью к лечению пациентов с более тяжелым клиническим течением заболевания (частота приступов стенокардии и потребность в приеме КДН).

В течение первых 3 мес. наблюдательной программы отмечалось почти трехкратное увеличение числа больных, страдающих стенокардией напряжения I ФК: с 4% до 11,6%, и уменьшение числа пациентов со стенокардией III ФК в 1,5 раза: с 32% до 20% (рис. 4), что подчеркивает клинически значимую эффективность проводимого антиангинального лечения.

Обсуждение

Наблюдательные (неинтервенционные) исследования и регистры наиболее полно отражают данные реальной клинической практики, в том числе, в отношении вопросов приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций и лечению.

Полученные результаты наблюдательной программы НИКЕЯ явно демонстрируют те проблемы терапии, которые, как правило, ускользают из поля зрения исследователей в условиях рандомизированных клинических испытаний (РКИ): так, в РКИ обычно включают пациентов, приверженность которых к приему исследуемого препарата составляет не менее 80%; РКИ не позволяют в полной мере отследить переносимость препарата, в то время как наблюдательные исследования или регистры позволяют выявить дополнительные свойства препарата, получить более полную информацию о нежелательных явлениях, исследовать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами при назначении более широкому контингенту населения [12]. Результаты выполненного исследования показывают существенные расхождения показателей потенциальной и фактической приверженности пациентов [13]: согласно результатам опроса, практически все пациенты исследования (582, 98,6%) высказали намерение начать лечение рекомендованным препаратом, однако начали принимать рекомендованный препарат около 70% больных, а к третьему месяцу наблюдения фактически приверженными оказались немногим более половины пациентов (56%). Это согласуется с данными крупного наблюдательного исследования Fischer MA, et al., выявившего, что пациенты реализуют лишь 78% выданных первично рецептов, а для новых лекар-

Кординик®
никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

Европейский стандарт здоровья

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

Рег. № - ЛСР 006552/09

пик·фарма

www.nicorandil.ru 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»

ственных препаратов этот показатель еще ниже и составляет 72% [14].

Достоинством и несомненным преимуществом дизайна исследования НИКЕЯ является дополнение используемых методов дневниками самоконтроля для больных, что позволило получить больше объективных данных об эффективности и безопасности принимаемого пациентами препарата в условиях реальной клинической практики. По данным ряда работ и обзоров, введение таких методов самоконтроля больным своего самочувствия способствует вовлечению пациента в процесс лечения, повышает доверие больного к лечащему врачу и приверженность к выполнению ВР [15, 16]. Этим, вероятно, можно объяснить наличие положительного эффекта лечения и у пациентов, отказавшихся или прекративших прием никорандила на каком-то этапе программы, но по-видимому приверженных другой антиангинальной терапии, рекомендованной ранее.

Важными выводами, вытекающими из представленных результатов исследования, являются следующие: 1) наиболее выраженный антиангинальный эффект был получен у тех больных, которые принимали рекомендованный препарат никорандил в течение всех 3 мес. наблюдения (фактически приверженные пациенты); 2) для этих же пациентов было характерно наиболее тяжелое течение заболевания с частыми приступами стенокардии, требующими приема препаратов КДН. Тем самым, результаты наблюдательной программы позволяют наиболее четко определить "портрет" пациента, с потенциально высокой фактической приверженностью к приему рекомендованного никорандила, у которого он способен проявить свою максимальную эффективность.

Заключение

Таким образом, результаты наблюдательной программы НИКЕЯ продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность дополнительно назначенного никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) — антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК стенокардии напряжения и уменьшение — с III ФК, соответственно. Максимальное проявление эффектов исследуемого препарата было достигнуто в группе больных с наиболее тяжелым течением стенокардии напряжения, оказавшихся наиболее приверженными рекомендованному антиангинальному лечению никорандилом. В дальнейших публикациях планируется представление результатов программы НИКЕЯ по анализу приверженности пациентов к выполнению ВР, изучению параметров качества жизни больных ХИБС и другим задачам исследования, в том числе, оценке отдаленного прогноза заболевания и жизни у таких пациентов.

Конфликт интересов: наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА. Это никак не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Литература

1. Secco GG, Parisi R, Mirabella F, et al. Old and New Drugs for Treatment of Stable Angina: New Anti-Anginal Drugs and Coronary Revascularization. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015; 13 (1): 21-4.
2. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 749-74.
3. Myasnikov LA, Metelitsa VI. Differential treatment of chronic ischemic heart disease. "Medicine" M., 1974, 118 pp. (Russian) Мясников Л. А., Метелица В. И. Дифференц ированное лечение хронической ишемической болезни сердца. "Медицина" М., 1974, 118 с.
4. Chaitman BR. Efficacy and safety of a metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidence from clinical trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2004; 9, Suppl 1: S47-64.
5. 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; 27: 1341-81.
6. 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 13; 359 (9314): 1269-75.
7. 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 (3): 503-9.
8. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. Journal of Cardiology, 2012, 59 (1): 14-21.
9. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal, 2013, 34: 2949-3003.
10. Voronina VP, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Evaluation of antiischemic and antianginal effects of nicorandil using load tests on treadmill in the framework of the QUASAR study. Russian Cardiology Journal, 2017, 2 (142): 91-7. Russian (Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и соавт. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. Российский кардиологический журнал, 2017, 2 (142): 91-7).
11. Lukina YV, Gynzburg ML, Smirnov VP, et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. Clinicist. 2012; 2: 41-9. Russian (Лукина Ю. В., Гинзбург М. Л., Смирнов В. П. и соавт. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012; 2: 41-9).
12. Lauer MS, D'Agostino RB (Sr.). The randomized registry trial — the next disruptive technology in clinical research? N Engl J Med. 2013; 369 (17): 1579-81.
13. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova AV. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. РФК, 2014, 10 (6): 625-30).
14. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. J Gen Intern Med. 2010; 25 (4): 284-90.
15. Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Increased adherence to therapy: "a matter of technology"? Heart failure, 2011, 12 (4): 66. Russian (Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Повышение приверженности к терапии: "дело техники"? Сердечная недостаточность, 2011, 12 (4): 66).
16. Gilyarevsky SR, Orlov VA, Seredenina EM. Self-monitoring and self-treatment of patients with chronic heart failure: the boundaries of efficiency and safety. Journal of heart failure. 2002; 3 (5): 237-44. Russian (Гиляревский С. Р., Орлов В. А., Середенина Е. М. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: границы эффективности и безопасности. Журнал сердечная недостаточность. 2002; 3 (5): 237-44).