

Никорандил в предупреждении повреждения и инфаркта миокарда 4А типа при плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с атеросклерозом коронарных артерий

Соболева Г. Н., Гостищев Р. В., Рогоза А. Н., Коткина Т. И., Самко А. Н.

Цель. Изучить возможность снижения риска интраоперационного повреждения и инфаркта миокарда (ИМ) 4а типа назначением пероральной формы никорандила у больных стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) перед плановым чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 182 пациента со стабильной ИБС, которые рандомизированы в группу лечения никорандилом ($n=90$) и группу контроля, стандартного лечения ($n=92$). Никорандил назначался за 2 сут. до ЧКВ в дозе 30 мг/сут., в день ЧКВ за 2 ч до операции — 20 мг внутрь, 10 мг через 6–12 ч после ЧКВ, в последующем — 30 мг/сут. в течение 30 дней. Анализ высокочувствительного тропонина I (вч-тропонина) и МВ-креатинкиназы (КК-МВ) проводили до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после процедуры, диагноз ИМ 4а типа выставлялся согласно 4 универсальному определению.

Результаты. Показатель вч-тропонин через 24 ч превысил 99 перцентиль от верхней границы нормы (ВГН) у 146 (из 182) пациентов (т.е. у 80%). В группе контроля статистически значимо чаще встречались случаи прироста вч-тропонина более чем на 2000 нг/мл (10% пациентов в группе контроля против 1% в группе никорандила, $p=0,038$). ИМ 4а типа выявлен у 12% пациентов в группе контроля, и он снижался до 3% пациентов в группе никорандила ($p=0,05$), причем у женщин он отмечался у 21% в группе контроля и у 3% в группе никорандила. Среди женщин ($n=61$) степень прироста вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ была статистически значимо ниже (287 против 1135 нг/мл, $p=0,04$) в группе никорандила по сравнению с группой контроля.

Заключение. Снижение риска повреждения миокарда и ИМ 4а типа при применении никорандила в пероральной форме до ЧКВ в сравнении со стандартной антиангинальной терапией является дополнительным аргументом в пользу использования этого препарата с целью кардиопротекции у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-44-51>

Ключевые слова: никорандил, коронарная ангиопластика, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Соболева Г. Н. * — д.м.н., в.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6484-5884, Гостищев Р. В. — аспирант НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-2379-5761, Рогоза А. Н. — д.б.н., руководитель отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-0543-3089, Коткина Т. И. — к.м.н., зав. лабораторией клинической биохимии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-5483-7143, Самко А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов лечения НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1808-3484.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

soboleva_galina@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТФ — аденозинтрифосфат, ВГН — верхняя граница нормы (превышение 99 перцентиля от верхней границы нормы), Вч-тропонин — высокочувствительный тропонин I, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИПК — ишемическое прекардионирование, КАГ — ангиография коронарных артерий, КМЦ — кардиомиоциты, КК-МВ — МВ-фракция креатинкиназы, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ОХ — общий холестерин плазмы, ФПК — фармакологическое прекардионирование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.05.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 24.05.2019



Nicorandil in the prevention of cardiac damage and type 4A myocardial infarction with planned percutaneous coronary intervention in patients with atherosclerosis of coronary arteries

Soboleva G. N., Gostishchev R. V., Rogozha A. N., Kotkina T. I., Samko A. N.

Aim. To study the possibility of reducing the risk of intraoperative cardiac damage and 4a type myocardial infarction (MI) by administering the oral nicorandil in patients with a stable form of coronary artery disease (CAD) before planned percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 182 patients with stable CAD who were randomized to the nicorandil treatment group ($n=90$) and the control group with a standard treatment ($n=92$). Nicorandil was prescribed 2 days before PCI (30 mg/day); on the day of PCI — 2 hours before surgery (20 mg orally), 6–12 hours after PCI — 10 mg, later — 30 mg/day within 30 days. The analysis of highly sensitive troponin I (hs-troponin) and creatine kinase-MB (CK-MB) was carried out before PCI and 24, 72 hours after the procedure, the type 4a diagnosis of MI was established according to fourth universal definition.

Results. The rate of hs-troponin after 24 hours exceeded the 99th percentile from the upper limit of normal in 146 patients (80%). In the control group, there was a statistically significant more frequent increase in hs-troponin by more than 2000 ng/ml (10% of patients in the control group versus 1% of the patient in the nicorandil group, $p=0,038$). Type 4a MI was detected in 12% of patients in the control group, and it decreased to 3% of patients in the

nicorandil group ($p=0,05$), and in women it was observed in 21% in the control group and in 3% in the nicorandil group. Among women ($n=61$), the increment of hs-troponin 24 hours after PCI was statistically significantly lower (287 versus 1135 pg/ml, $p=0,04$) in the nicorandil group compared to the control group.

Conclusion. Reducing the risk of cardiac damage and 4a type MI by nicorandil using before PCI, compared with standard antianginal therapy, is an effective tool in cardioprotection of patients with stable CAD before planned PCI.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-44-51>

Key words: nicorandil, coronary angioplasty, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Soboleva G. N. ORCID: 0000-0002-6484-5884, Gostishchev R. V. ORCID: 0000-0002-2379-5761, Rogoza A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, Kotkina T. I. ORCID: 0000-0002-5483-7143, Samko A. N. ORCID: 0000-0003-1808-3484.

Received: 06.05.2019 Revision Received: 20.05.2019 Accepted: 24.05.2019

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) относится к высокотехнологичной медицинской помощи, направленной на улучшение качества жизни больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако даже при условии технически успешной реваскуляризации частота интраоперационного повреждения миокарда может достигать от 15 до 45% [1, 2]. Таким образом, эффективность ЧКВ определяется не только полноценной реваскуляризацией стенозированных артерий, но и предупреждением перипроцедурного повреждения миокарда. Инфаркт миокарда (ИМ) как осложнение ЧКВ (ИМ 4а типа) вызывает худшие ранние и отсроченные послеоперационные исходы [2].

Интенсивное внедрение ЧКВ в стратегию лечения больных стабильной ИБС (в Российской Федерации в 2017г выполнено 201659 операций) [3] определяет необходимость защиты миокарда от повреждения в ходе этого вмешательства.

Перспективным направлением защиты миокарда с целью предупреждения повреждения/некроза миокарда при ЧКВ является фармакологическое preconditionирование (ФПК).

Никорандил, содержащий амидный остаток никотиновой кислоты, активирующий АТФ-зависимые калиевые каналы, и нитратную группу, в последнем пересмотре европейских клинических рекомендаций по лечению больных со стабильным течением ИБС [4] имеет класс рекомендаций IА для лечения больных стабильной стенокардией.

Этот препарат обладает не только антиангинальными свойствами, но также способен вызывать эффект ФПК, восстанавливать кровоток в зоне ишемии миокарда и нивелировать эффекты “no-reflow”, предупреждать перегрузку кардиомиоцитов Ca^{++} и многое другое [5]. Несмотря на наличие доказательной базы в пользу предупреждения никорандилом реперфузионных повреждений при ЧКВ у больных ИМ [5], отсутствуют данные о возможности предупреждения таковых осложнений при плановом ЧКВ у больных стабильной ИБС при назначении пероральной формы никорандила.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности снижения риска интраоперационного повреждения миокарда и ИМ 4а типа назначением пероральной формы никорандила у больных стабильной формой ИБС перед плановым ЧКВ.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации и согласно требованиям рекомендаций

по надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice). Протокол был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование было включено 182 пациента со стабильной ИБС (старше 18 лет и с показаниями к выполнению планового ЧКВ с имплантацией стентов, покрытых лекарствами), госпитализированных в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ в период с 1 декабря 2016г по 1 августа 2017 г.

Включались пациенты мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, со стабильной ИБС, с показаниями для проведения ЧКВ (ангиопластики со стентированием коронарных артерий), давшие информированное согласие на участие в данном исследовании; при условии отсутствия приема никорандила в течение 5 дней до начала исследования и нормальном уровне вч-тропонин, КК-МВ до ЧКВ.

Критерии исключения: наличие противопоказаний к приему никорандила — менее 3 месяцев после острого инфаркта миокарда (ОИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA; АВ-блокада II и III степени; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%; артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) в покое менее 100 мм рт.ст.); выраженная анемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил); противопоказания к проведению коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ; коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация; прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ; прием антикоагулянтной терапии.

Методы обследования. Общеклинические (общий и биохимический анализы крови, липидный профиль крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочные тесты, КАГ. Специальные методы обследования: анализ вч-тропонина крови до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после ЧКВ; анализ КК-МВ крови до ЧКВ и спустя 24, 72 ч после ЧКВ.

В период госпитализации до ЧКВ проводилось клиничко-инструментальное и лабораторное обследование пациентов, оценка принимаемой лекарственной терапии. Степень тяжести стенокардии опреде-

лялась согласно функциональной классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Лабораторная диагностика включала определение общего холестерина плазмы (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, КК-МВ, вч-тропонина. Исследования образцов крови выполнено в клинико-диагностической лаборатории Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова “ФГБУ НМИЦ кардиологии” МЗ РФ (руководитель — д.м.н., профессор В.Н. Титов). Вч-тропонин I определялся с помощью теста STAT High Sensitive Troponin-I на приборе ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). КК-МВ определяли также на приборе ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). Превышением нормы вч-тропонина I считалось превышение 99 перцентиля в выборке, полученной при анализе данных группы практически здоровых добровольцев (т.е. верхней границы нормы (ВГН)), которая составила 34,2 пг/мл для мужчин и 15,6 пг/мл для женщин.

Никорандил за 2 сут. до ЧКВ назначался в дозе 30 мг/сут., в день ЧКВ за 2 ч до операции — 20 мг внутрь, 10 мг через 6-12 ч после ЧКВ, в последующем — 30 мг/сут. в течение 30 дней. Никорандил в максимальной разовой дозе назначали за 2 ч до ЧКВ, так как именно в этот период времени достигается и поддерживается максимальный эффект preconditionирования [6]. Дополнительное назначение в минимальной суточной дозе в периоперационном периоде поддерживает этот эффект без снижения толерантности пациентов к проводимой терапии.

Коронароангиография проводилась в специально оборудованных операционных на аппаратах двух типов: Allura Xper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и Axiom Artis zee (Siemens, Германия). Степень поражения коронарного русла определялась как визуально, так и количественно при помощи компьютерных программ оценки сосудистого русла “NICOR” (Siemens, Германия) и “QCA-Plus” (Sunders Systems, США).

Диагноз ИМ 4а типа выставлялся согласно 4-ому универсальному определению ИМ [7].

Статистический анализ. Количественные переменные описывались числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения, 25-ым и 75-ым процентилем, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий

Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Для поиска предикторов повышения вч-тропонина и КК-МВ после вмешательств проводился дискриминантный анализ. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, количеством исходных параметров и по результатам прогнозирования. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакетов статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software).

Результаты

Согласно критериям включения/исключения рандомизацией (методом конвертов) были сформированы 2 группы больных: Группа 1 — для стандартной терапии (группа контроля) и Группа 2 — для лечения никорандилом (основная). Допускался прием в 1 и 2 группах базовой терапии — бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридинов. Статины назначались в стандартной дозе. В 1-й группе было возможно назначение нитратов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование включено 182 пациента со стабильной стенокардией, две группы, контроля и никорандила, сопоставимые по основным клиническим показателям (табл. 1). Различия в значениях креатинина и клиренса креатинина не считали истинно достоверными, так как они находились в пределах нормальных значений.

По ангиографическим параметрам группы пациентов также были сопоставимы: среднее значение шкалы Syntax в группе контроля составило 11,3, в группе никорандила — 10,9 ($p=0,77$), средняя длина имплантированного стента в группе контроля составила 32,6 мм, в группе никорандила — 35,6 мм ($p>0,1$). По результатам ЧКВ была достигнута полная реваскуляризация на целевом сосуде. Сравнение клинических и ангиографических параметров между женскими и мужскими подгруппами не выявило статистически значимого различия.

Анализ динамики вч-тропонина и КК-МВ спустя 24 и 48 ч после ЧКВ продемонстрировал пиковый подъем этих показателей спустя сутки после ЧКВ, поэтому в дальнейшем мы приводим результаты именно в 24-часовом интервале. В это время у 98% пациентов отмечены приросты вч-тропонина (рис. 2), в то же время динамика КК-МВ через 24 ч после у 22% пациентов была отрицательной. Показатель вч-тропонин через 24 ч превысил ВГН у 146 (182) 80% пациентов.

Различия средних значений вч-тропонина через 24 ч в группе никорандила по сравнению с группой контроля не достигли статистически значимого

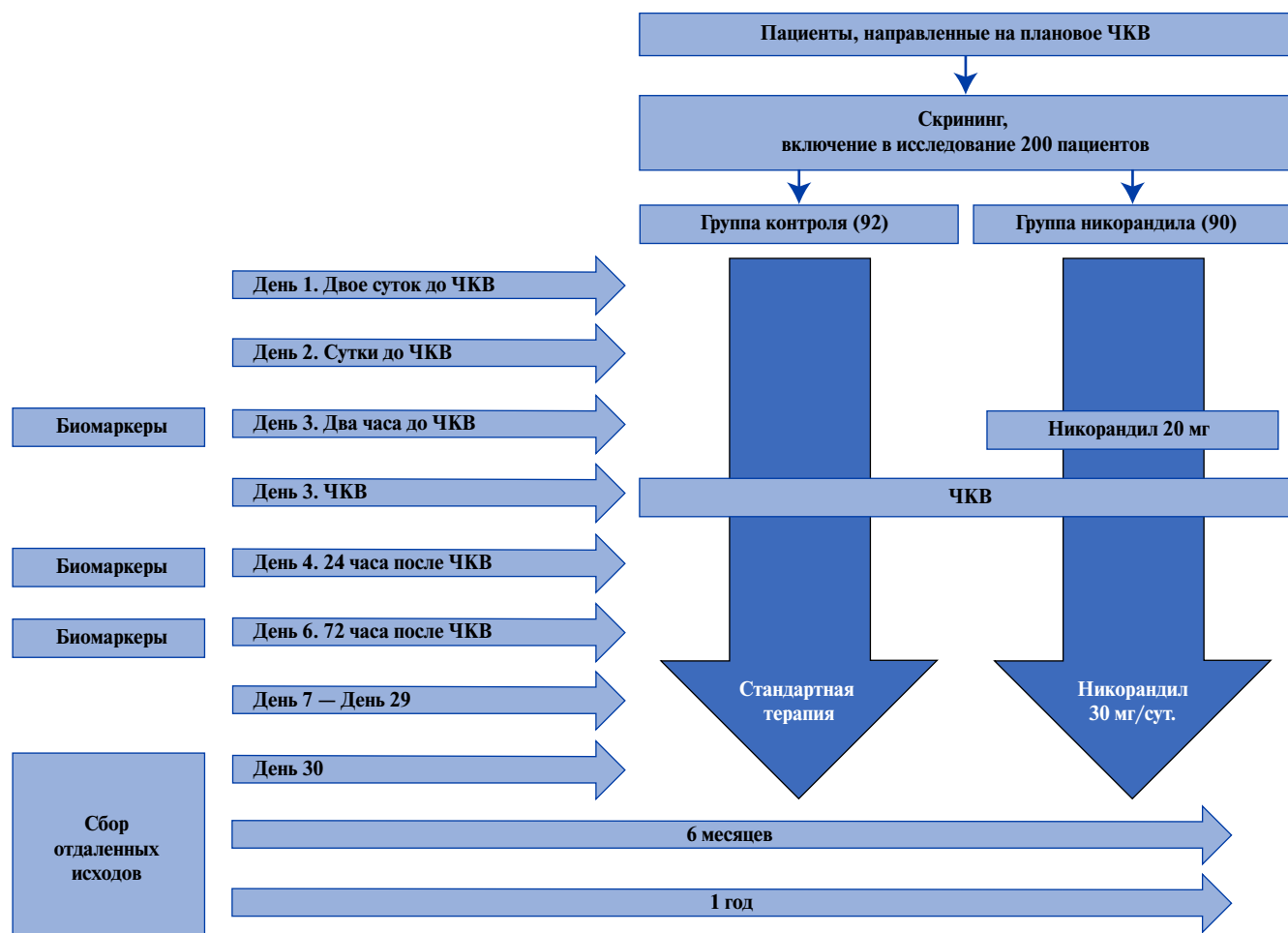


Рис. 1. Дизайн исследования.

различия (364 нг/мл против 725 нг/мл, $p=0,1$). При более детальном анализе прироста вч-тропонина было установлено, что в группе контроля статистически значимо чаще встречались случаи прироста вч-тропонина более чем на 2000 нг/мл (10% пациентов в группе контроля против 1% пациента в группе никорандила, $p=0,038$). Обнаружена тенденция к снижению послеоперационных уровней КК-МВ в группе никорандила по сравнению с контрольной группой: 3,97 нг/мл против 2,78 нг/мл ($p=0,08$). Развитие ИМ 4а типа было определено у 11 (12%) пациентов в группе контроля и у 3 (3%) пациентов в группе никорандила ($p=0,05$).

При разделении пациентов на мужскую и женскую подгруппы установлено, что ИМ 4а типа развился у 5/62 (8%) мужчин в группе контроля и у 2/58 (3%) мужчин в группе никорандила. У женщин ИМ 4а типа возникал в 7 раз чаще в группе контроля по сравнению с группой никорандила (21% vs 3%, рис. 3).

Основными предикторами развития ИМ 4а типа явились ряд ангиографических параметров:

длина установленных стентов (46,5 мм среди пациентов с ИМ 4а типа против 33 мм среди пациентов без ИМ 4а типа, $p=0,006$), суммарное время всех дилатаций (69 сек у пациентов с ИМ 4а типа против 55 сек у пациентов без ИМ 4а типа, $p=0,07$).

В группе никорандила превышения ВГН более чем в 5 раз наблюдались у 45 пациентов из 90 (50%). Из них 26 составили мужчины (45% от общего числа мужчин $N=58$) и 19 женщины (59% от общего числа женщин $N=32$), однако отличия по данному показателю не достигали статистически значимого уровня.

Прирост вч-тропонина в диапазоне, не превышающем величину ВГН, мы условно назвали “малыми приростами вч-тропонина”, в группе контроля они составили 19%. Соответственно, “большие приросты вч-тропонина”, выше величины ВГН, встречались в 81%, причем они фокусировались в основном до величин прироста вч-тропонина на 1000 нг/мл (рис. 4). В группе никорандила “малые приросты” наблюдались у 34%

Таблица 1

Клиническая характеристика группы контроля и группы никорандила

	Группа Контроля (n=92)	Группа никорандила (n=90)	p
Возраст, лет	66 (58-73,5)	64 (58-71)	0,35
Рост, см	170 (164-176)	170 (164-175)	0,96
Вес, кг	84 (75,5-95)	82 (76-95)	0,81
ИМТ, кг/м ²	29 (26-32)	29,5 (26-32)	0,87
Длительность анамнеза ИБС, годы	5,5 (2-10)	4,0 (2-10)	0,22
Длительность анамнеза АГ, годы	10 (10-14)	10 (5-14)	0,20
ФВЛЖ, %	60 (55-60)	60 (56-60)	0,88
ИММЛЖ, гр/м ²	101,8 (90,2-117)	100,3 (88,1-119,2)	0,87
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	74,8 (67,4-94,0)	71,9 (65,0-80,5)	0,02
Клиренс креатинина при поступлении, СОCRAFT, мл/мин	85,2 (76,9-96,6)	86,8 (77,0-97,8)	0,64
Клиренс креатинина при поступлении, MDRD, мл/мин (186)	83,0 (72,1-99,9)	91,3 (75,7-106,5)	0,02
Клиренс креатинина при поступлении, СКD-EPI, мл/мин	82,8 (69,6-99,0)	91,0 (76,8-103,1)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,3-6,5)	5,7 (5,3-6,5)	0,45
ОХС при поступлении, ммоль/л	4,1 (3,5-5,1)	4,0 (3,5-4,8)	0,82
ЛНП при поступлении, ммоль/л	2,1 (1,7-2,9)	2,2 (1,8-3,7)	0,73
Вч-тропонин при поступлении, пг/мл	4,2 (2,6-7,6)	5,1 (3,0-11,8)	0,21
КК-МВ при поступлении, нг/мл	1,3 (0,8-1,8)	1,2 (0,8-1,8)	0,52
Мужской пол (%)	63 (68)	58 (64)	1
Курение	24 (26)	22 (24)	0,86
Анамнез ИМ	44 (48)	41 (46)	0,76
Анамнез СД	21 (23)	24 (27)	0,6

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

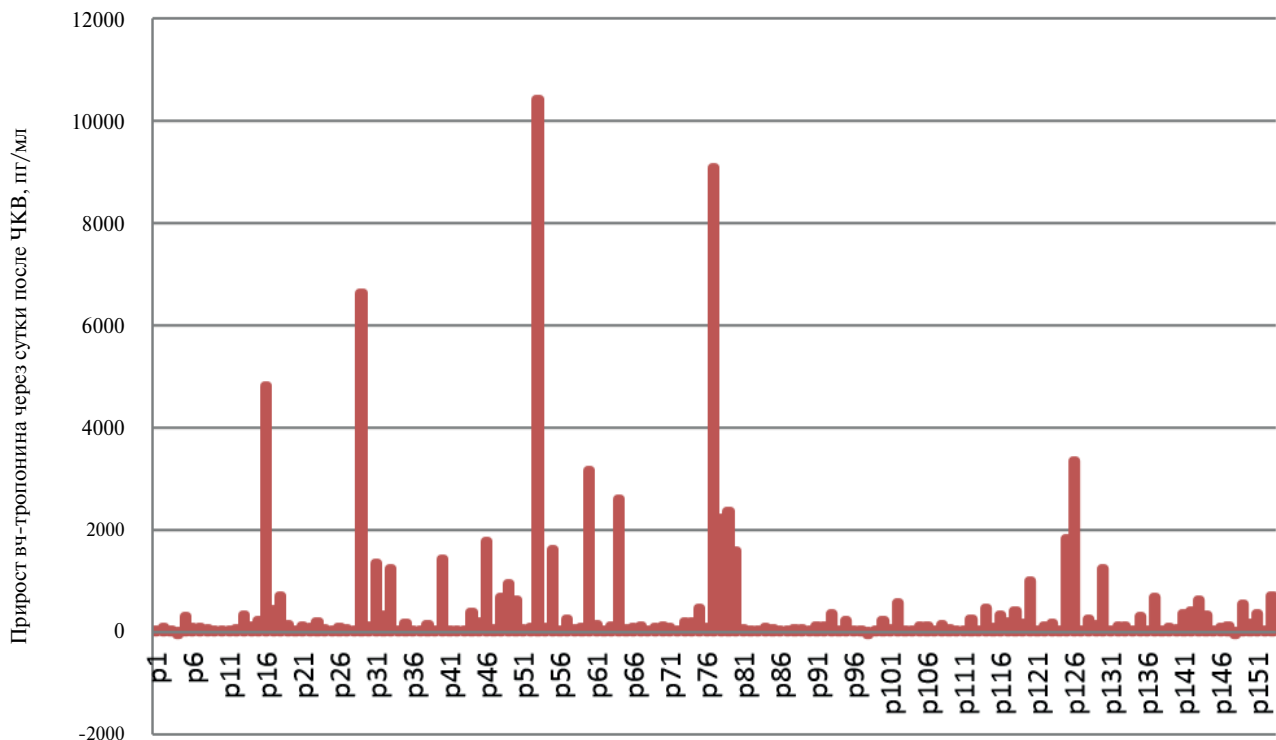


Рис. 2. Динамика вч-тропонина спустя сутки после ЧКВ у 151 больного стабильной ИБС.

пациентов, “большие” — у 66%. Отличия достигли статистической значимости ($p=0,05$), что демонстрирует увеличение “малых” приростов и снижение “больших” при ЧКВ на фоне терапии никоран-

дилем. Также было установлено, что среди мужчин, принимавших никорандил, прирост вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ не имел статистически значимых отличий по сравнению с мужчинами из группы

контроля ($n=121$, $p=0,8$) (рис. 5). Однако среди женщин ($n=61$) степень прироста вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ была статистически значимо ниже (287 против 1135 нг/мл, $p=0,04$) в группе никорандила по сравнению с группой контроля (рис. 6).

Обсуждение

Повреждения миокарда, как и ИМ, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни вч-тропонина и КК-МВ после вышеописанных вмешательств могут быть обусловлены повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена no-reflow или slowreflow, эмболией фрагментами бляшки микрососудистого русла и др. Наряду с определенными клинико-инструментальными параметрами, маркеры повреждения миокарда являются неотъемлемым критерием диагностики ИМ [1]. В настоящее время вч-тропонин при-

нят “золотым” стандартом диагностики ИМ [2, 3] из-за его высокой чувствительности и специфичности. Результаты нашего исследования продемонстрировали превышение ВГН вч-тропонина у 80%

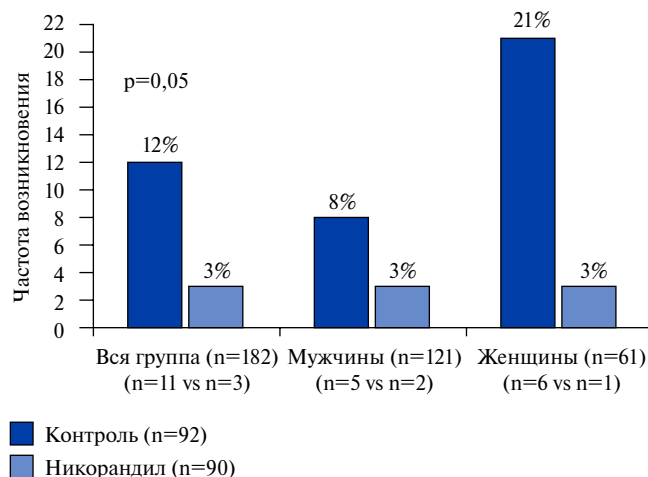


Рис. 3. Частота возникновения ИМ 4а типа среди мужчин и женщин после плановой ЧКВ.

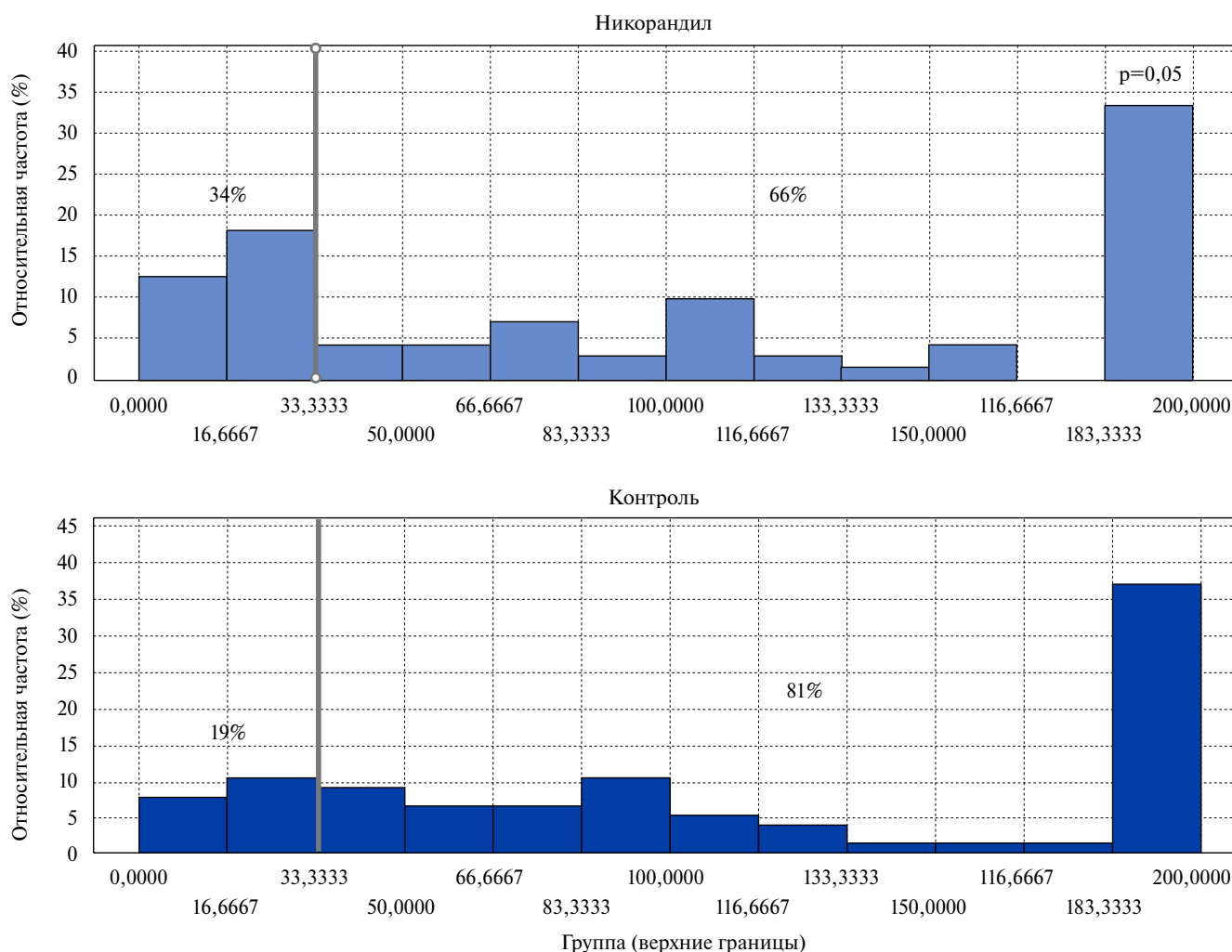


Рис. 4. Распределение “малых” (прирост вч-тропонина менее 33,3) и “больших” (прирост вч-тропонина более 33,3) повреждений миокарда в группе никорандила и группе контроля у больных стабильной ИБС после плановой ЧКВ.

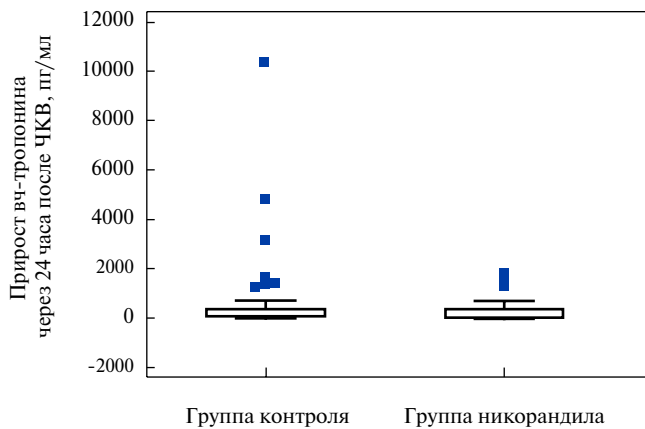


Рис. 5. Динамика вч-тропонина через 24 часа после ЧКВ в группе контроля и никорандила у мужчин. Квадратами отмечены "экстраординарно" большие приросты вч-тропонина.

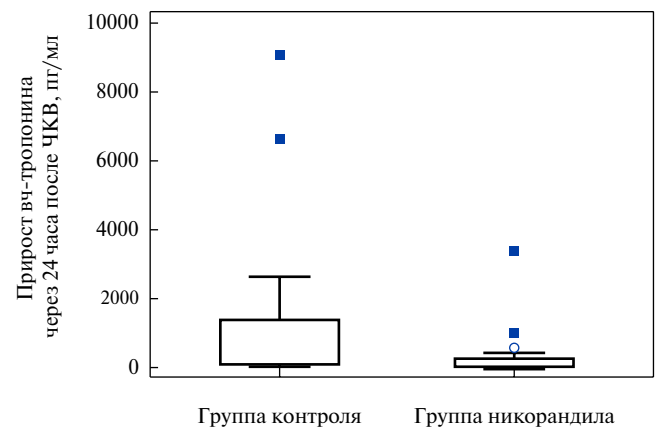


Рис. 6. Динамика вч-тропонина через 24 часа после ЧКВ в группе контроля и никорандила у женщин. Квадратами отмечены необычно большие приросты вч-тропонина.

пациентов после плановой ЧКВ, в то время как динамика КК-МВ у 20% пациентов из этой же группы была отрицательной, что также свидетельствует о преимуществах вч-тропонина в выявлении повреждения миокарда по сравнению с КК-МВ. Необходимо подчеркнуть, что на момент завершения ЧКВ была достигнута полная реваскуляризация целевой артерии у всех больных.

Учитывая базовое положение вч-тропонина в диагностике ИМ 4 типа [7], мы использовали этот критерий в оценке эффективности ФПК никорандилом, способа предупреждения интраоперационного повреждения миокарда при плановом ЧКВ.

ФПК — эффект preconditionирования, обусловленный лекарственным препаратом. Preconditionирование — термин, используемый для описания повышения толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на нее стрессорных стимулов. Впервые этот эффект был изучен на кардиомиоцитах (КМЦ), когда в условиях экспериментальной гипоксии короткими, повторными эпизодами ишемии достигалась защита сердца от повреждения в условиях длительной ишемии, отсюда название ИПК [8]. Реализуется ИПК изменением эффективности метаболических путей в КМЦ, что в значительной мере обеспечивается активацией митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов. В результате улучшается энергосберегающая способность КМЦ, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+} ; при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда снижается его метаболическая активность, уменьшается скорость распада аденозинтрифосфата (АТФ), благодаря этому миокард без последствий переносит ишемию [9]. Воспроизведение ИПК с помощью лекарственных средств, т.н. ФПК представляется перспективным с целью обеспечения защиты мио-

карда от повреждающего эффекта ишемии. Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов, представителем которых является никорандил, принято считать эффекторным звеном ФПК.

В настоящее время доказано снижение риска повреждения миокарда при проведении экстренной ЧКВ назначением никорандила у пациентов с ИМ [5, 6]. Опираясь на результаты этих работ, мы предприняли попытку обеспечить эффект ФПК пероральной формой никорандила у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ. Временные интервалы назначения препарата перед ЧКВ были нами рассчитаны, исходя из параметров фармакокинетики препарата и времени наступления эффекта preconditionирования в течение 3 ч после приема внутрь [6].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о тенденции уменьшения средних уровней вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ у пациентов, принимавших никорандил по предложенной схеме по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших стандартную антиангинальную терапию (364 нг/мл в группе никорандила против 725 нг/мл в группе контроля, $p=0,1$). Также было выявлено, что превышение ВГН более, чем на 2000 ед. статистически значимо чаще случалось в группе контроля по сравнению с группой никорандила (10% против 1%, $p=0,038$).

Анализ динамики КК-МВ также выявил эффективность применения никорандила с целью предотвращения повреждения миокарда при плановом ЧКВ. Так, медианный уровень КК-МВ через 24 ч после ЧКВ в группе никорандила составил 2,30 нг/мл против 2,05 нг/мл в группе контроля, $p=0,08$. При этом степень прироста КК-МВ в группе никорандила была также ниже, по сравнению с группой контроля (2,48 нг/мл против 1,05 нг/мл, $p=0,06$), что подтверждает кардиопротективные эффекты препарата [10, 11].

Очевидным доказательством снижения степени повреждения миокарда является факт увеличения числа “малых” приростов вч-тропонина через 24 ч после ЧКВ в ущерб “большим” ($p=0,05$). Таким образом, никорандил способен снижать степень повреждения миокарда и переводить часть “больших” приростов вч-тропонина в “малые”.

По результатам нашего исследования установлено, что ИМ 4а типа встречался у 8% пациентов стабильной ИБС, при этом у женщин чаще, чем у мужчин (21% против 3%), также у женщин вдвое чаще встречались превышения ВГН вч-тропонина (40% против 70%, $p=0,048$), что соответствует данным других исследований [1, 2]. Ухудшению исходов ЧКВ у женщин могут способствовать более высокая коморбидность, меньший диаметр сосудов по сравнению с мужчинами, активация эстрогеном свертывающей системы крови и воспаления [11]. В нашем исследовании доказано более выраженное влияние никорандила на степень повреждения миокарда, выражающееся в динамике маркеров повреждения миокарда, у женщин. Так, у женщин, принимавших никорандил, средний прирост вч-тропонина составил 287 нг/мл против 1154 нг/мл среди женщин из группы контроля ($p=0,04$), в то время среди мужчин статистических различий в динамике вч-тропо-

нина получено не было. Также у женщин из группы никорандила по сравнению с группой контроля зарегистрирован статистически значимо более низкий прирост КК-МВ через 24 ч после ЧКВ (0,52 нг/мл против 2,8 нг/мл, $p=0,026$).

В целом по группе пациентов определено, что ИМ 4а типа наблюдался в 4 раза реже в группе никорандила (3% против 12%, $p=0,05$). Особенно важным представляется предварительное назначение никорандила для больных с запланированной имплантацией нескольких стентов суммарной длиной более 44 мм.

Заключение

Обеспечение снижения риска повреждения миокарда и ИМ 4а типа при применении никорандила в пероральной форме до ЧКВ в сравнении со стандартной антиангинальной терапией (бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция) является дополнительным аргументом в пользу использования этого препарата с целью достижения эффекта ФПК миокарда и кардиопротекции у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mironova OYu. Type 4a myocardial infarction. Therapeutic archive. 2014;9:102-7. (In Russ.) Миронова О.Ю. Инфаркт миокарда типа 4а. Терапевтический архив. 2014;9:102-7. PMID: 25518514.
2. Zeitouni M, Silvain J, Guedeney P, et al. Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting. European Heart Journal. 2018;39:1100-109. doi:10.1093/eurheartj/ehx799.
3. Alekyan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, Karapetyan NG. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian federation (2017). Russian Journal of Endovascular Surgery. 2018;5 (2):93-240. (In Russ.). Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5:93-240. doi:10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240.
4. 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;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
5. 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;30:765-72. doi:10.1093/eurheartj/ehp077.
6. 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. doi:10.5152/akd.2014.5207.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
8. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying and clinical application. Atherosclerosis. 2009;204:334-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.029.
9. 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;9:1050-6. doi:10.4244/EIJV9I9A178.
10. Pang Z, Zhao W, Yao Z. Cardioprotective Effects of Nicorandil on Coronary Heart Disease Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. Med Sci Monit. 2017;23:2924-30. doi:10.12659/MSM.902324.
11. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, et al. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2017;191:65-74. doi:10.1016/j.ahj.2017.06.014.