Длительный прием никорандила уменьшает размеры поражения миокарда у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (реферат)

РЕЗЮМЕ

Введение: *в настоящее время не существует эффективной стратегии уменьшения размеров зоны инфаркта (РИ) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI). Согласно исследованию на животных медикаментозное лечение с помощью никорандила выглядит многообещающе с точки зрения ограничения РИ.*

Цель исследования: *изучение влияния непрерывного введения никорандила на РИ и клинические исходы у пациентов со STEMI, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ).*

Материал и методы: *117 пациентов со STEMI и пЧКВ были случайным образом разделены на группу с длительным приемом никорандила (5 мг 3 р./сут) и контрольную группу (однократный прием никорандила до ЧКВ). Первичной конечной точкой был РИ, оцененный с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) через 3 мес. после пЧКВ.*

Результаты исследования: *РИ был оценен с помощью ОФЭКТ у 85 пациентов, и 99 участников исследования наблюдались через 6 мес. Выявлена статистически значимая разница в РИ между группами никорандила и контроля (13% [межквартильный размах (IQR) 8–17] против 16% [IQR 12–20,3], p=0,027). Кроме того, поддерживающая терапия никорандилом значительно улучшала фракцию выброса левого желудочка через 3 мес. и повышала толерантность к физической нагрузке (ограничение физической активности и стабильность стенокардии) через 6 мес. после ЧКВ.*

Заключение: *длительное лечение никорандилом уменьшило РИ и улучшило клинические исходы в сравнении с однократным приемом у пациентов со STEMI, перенесших пЧКВ. У пациентов со STEMI продолжительная кардиопротективная терапия может обладать преимуществами.*

Ключевые слова: *никорандил, инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, размер инфаркта, чрескожное коронарное вмешательство, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.*

Для цитирования: *Длительный прием никорандила уменьшает размеры поражения миокарда у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(I):8–14.*

ABSTRACT

Sustained nicorandil administration reduces the infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients experienced primary percutaneous coronary intervention (report)

Background: *nowadays, there is still no effective tactics to diminish the infarct size (IS) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). According to a previous animal study, nicorandil treatment is a promising pharmaceutical therapy to limit the infarct area.*

Aim: *to investigate the effects of sustained nicorandil administration on the IS and the clinical outcomes in patients with STEMI experienced primary percutaneous coronary intervention (pPCI).*

Patients and Methods: *117 patients with STEMI and pPCI were randomly divided into the sustained nicorandil group of sustained nicorandil administration (5 mg, three times daily) and the control group (single nicorandil before PCI). The primary endpoint was the IS, evaluated by single-photon emission computed tomography (SPECT) 3 months after pPCI.*

Results: *85 patients completed the IS evaluation via SPECT, and 99 subjects were available for follow-up after 6 months. There was a statistically significant difference in the IS between the nicorandil and control groups (13% [interquartile range (IQR), 8–17] versus 16% [IQR, 12–20.3], p=0.027). Besides, we observed that maintained nicorandil administration significantly improved the left ventricular ejection fraction after 3 months and enhanced the physical activity tolerance (physical activity limitation and angina pectoris stability) at 6 months after PCI.*

Conclusion: *sustained nicorandil treatment reduced the IS and improved the clinical outcomes compared to the single nicorandil administration for patients with STEMI who underwent the pPCI. Sustained cardioprotective therapy may be more beneficial for patients with STEMI.*

Keywords: *nicorandil, myocardial infarction, ST-segment elevation, infarct size, percutaneous coronary intervention, single-photon emission computed tomography.*

For citation: *Sustained nicorandil administration reduces the infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients experienced primary percutaneous coronary intervention (report). RMJ. Medical Review. 2019;10(I):8–14.*

Введение

Своевременная реперфузионная терапия, особенно первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), играет ключевую роль в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и способствует значительному снижению смертности пациентов со STEMI в острой стадии [1]. Однако ишемическое/реперфузионное повреждение после пЧКВ остается нерешен-

ной проблемой, приводящей к ухудшению восстановления миокарда и более частому развитию сердечной недостаточности [2, 3]. У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после проведения ЧКВ широко распространены микрососудистая обструкция коронарных сосудов (МОКС) и повреждение миокарда, которые влияют на окончательный размер инфаркта (РИ) [3–6]. РИ является основной детерминантой ремоделирования сердца, ассоциированной с неблагоприятным прогнозом. К сожалению, по результатам большого числа клинических исследований на сегодня не определена стратегия по уменьшению РИ [4, 6–8]. Таким образом, необходим поиск новых методов лечения.

Никорандил, комбинированный препарат, активатор аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых ($К_{АТФ}$) каналов с нитратоподобными свойствами, может улучшать клинические исходы при ишемической болезни сердца (ИБС) за счет улучшения микроциркуляторной дисфункции и уменьшения повреждения миокарда [9–11]. Кроме того, несколько экспериментальных исследований показали, что никорандил может уменьшить РИ примерно на 50% [12–14]. Однако по-прежнему остается спорным вопрос, уменьшает ли никорандил РИ у пациентов с ОИМ [15], поскольку в предшествующих исследованиях никорандил в основном назначался в течение короткого времени до ЧКВ или в периоперационном периоде [15, 16]. Известно, что после пЧКВ наблюдается прогрессирование МОКС, а для восстановления «оглушенного» миокарда (миокардиальный «станнинг») может потребоваться несколько дней или недель [10, 17]. Таким образом, было принято решение оценить эффективность длительного перорального приема никорандила в отношении снижения РИ и улучшения исходов у пациентов со STEMI и пЧКВ.

Материал и методы

Пациенты

В данное пилотное проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование было последовательно включено 134 пациента с первым STEMI, поступивших в кардиологическое отделение больницы Xijing с сентября 2016 г. по февраль 2017 г.

Критерии включения: возраст от 18 до 79 лет; первый диагноз STEMI и подготовка к пЧКВ и не более 12 ч с момента появления симптомов до госпитализации. Постановка диагноза STEMI осуществлялась на основании наличия боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин, подъема сегмента ST не менее чем на 1 мм в двух сопряженных отведениях и повышения уровня кардиоспецифических биомаркеров.

Критерии исключения: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или кардиомиопатия; поражение ствола левой коронарной артерии с гемодинамической нестабильностью; класс III или IV по шкале Killip; невозможность открыть окклюзию с помощью пЧКВ или переход на коронарное шунтирование; применение препаратов сульфонилмочевины (ингибиторы $К_{АТФ}$-каналов); тяжелые заболевания печени, почек или легких; лекарственная аллергия в анамнезе; тяжелая глаукома.

При соответствии критериям включения и исключения пациенты со STEMI были распределены в группу никорандила или контрольную группу на основании случайных чисел, сгенерированных компьютером. Все пациенты принимали перорально 5 мг никорандила после поступления в стационар. Затем пациенты в группе никорандила (n=60) принимали 5 мг никорандила 3 р./сут в течение 6 мес. после ЧКВ. Группу контроля составили 57 пациентов. Остальное лечение проводилось в соответствии со стандартными рекомендациями в обеих группах.

Протоколы

Все включенные пациенты получали лечение в соответствии с текущими рекомендациями по ведению пациентов со STEMI. Никорандил назначался в качестве адъювантной терапии.

После того как пациентам был поставлен диагноз STEMI, назначалась двойная антиагрегантная терапия с нагрузочной дозой ацетилсалициловой кислоты, тиклопидина или клопидогрела. До катетеризации всем пациентам внутривенно вводился гепарин (70 МЕ/кг). Процедура пЧКВ проводилась стандартно. Пациентам без реперфузии (степень реперфузии 0–2 по шкале TIMI) назначали тирофибан, интракоронарное введение нитропруссида натрия или аденозин в катетеризационной лаборатории. Статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) назначались в соответствии с клинической ситуацией.

Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась перед поступлением в катетеризационную лабораторию. Образцы крови забирались для определения уровня кардиоспецифических ферментов или биомаркеров, таких как креатинкиназа-МВ (CK-MB) и тропонин I (TnI), после поступления и через 24 ч после ЧКВ. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с ЭКГ-синхронизацией выполняли через 3 мес. после ЧКВ. Как описано ранее [18], получение изображений ОФЭКТ начиналось через 50–60 мин после введения технеция-99 м-сестамиби (740–900 МБк, с поправкой на вес). После обработки и реконструкции анализ изображения выполнялся с использованием процессора Entegra (GE Medical Systems). Площадь дефицита определялась количественно с порогом 50% от пикового поглощения. РИ выражался в процентах от площади левого желудочка. Эхокардиография (ЭхоКГ) (Philips Ultrasound, США) проводилась для оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) при поступлении и через 1, 3 и 6 мес. после ЧКВ. Как и в предыдущих исследованиях [18], ЭхоКГ проводилась двумя опытными специалистами, которые не знали, к какой группе принадлежит пациент. Если расхождение между показателями составляло >5%, то привлекался третий специалист для достижения консенсуса. Анализ вариабельности показателей между специалистами показал хорошую воспроизводимость (ФВЛЖ 1,2±4,1%) с помощью теста Бланда — Альтмана. Сиэтлский опросник для стенокардии (Seattle Angina Questionnaire — SAQ) заполнялся на 6-м мес. SAQ использовался для оценки определенных состояний здоровья и качества жизни при ИБС, в т. ч. ограничения физической нагрузки, стабильности стенокардии, ее частоты, удовлетворенности лечением и отношения к болезни [18]. Также собирались данные о серьезных нежелательных кардиологических явлениях (Major Adverse Cardiac Event — MACE), включая смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда, тяжелую сердечную недостаточность и внеплановую повторную госпитализацию

по сердечной причине. Данные показатели оценивались опытными специалистами, которые не знали, к какой группе принадлежит пациент.

Первичной конечной точкой был РИ, количественно выраженный в процентах от площади стенки левого желудочка, что оценивалось с помощью ОФЭКТ на 3-м мес. *Вторичными конечными точками* были ФВЛЖ и SAQ, оцененные на 6-м мес. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом больницы Xijing, Четвертый Военно-медицинский университет, Сиань, Шэньси, Китай. Протокол был зарегистрирован на www.chictr.org.cn (номер клинического испытания ChiCTR-IPC-16009477). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Настоящее исследование направлено на проверку гипотезы о том, что пероральный прием никорандила уменьшает РИ. Мощность статистического теста (1 — β) была определена как 0,8, уровень значимости α — как 0,05. Как и в современной литературе, стандартное отклонение (SD) РИ, оцененного с помощью ОФЭКТ, колебалось в пределах 4–18% [18–20]. Мы предположили, что среднее значение ± стандартное отклонение (SD) РИ в группе никорандила составляло 15±10%, в контрольной группе — 20±10%. Требуемый размер выборки составил 50 пациентов в каждой группе. С учетом потенциальных потерь в периоде наблюдения около 10% необходим набор не менее 110 пациентов. Некоторые пациенты отказались от ОФЭКТ или им не могла быть выполнена ОФЭКТ, поэтому было последовательно набрано еще 10 пациентов.

Статистический анализ был основан на принципе intent-to-treat (ITT, «по намеченному лечению»). Непрерывные данные с нормальным распределением описаны как средние и SD, сравнение проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении данные описаны как медиана и межквартильный размах (IQR) и оценивались по U-критерию Манна — Уитни. Категориальные параметры представлены в виде пропорции или числа, сравнивались с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Для анализа подгрупп первичная конечная точка РИ была преобразована в двоичные данные (большая или равная медиане РИ (14%) определялась как большая площадь). Отношение рисков (ОР) и 95% доверительные интервалы (ДИ) оценены и проанализированы с помощью логистического регрессионного анализа. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SPSS (SPSS, версия 14.0, США) и STATA (Stata-Corp LP, версия 10, США). Все тесты были двусторонними, и значение p<0,05 считалось статистически значимым.

Результаты исследования

Из 134 пациентов, которым был поставлен диагноз STEMI, 17 были исключены по нескольким причинам (класс III–IV по Killip, перенесенный инфаркт миокарда, почечная недостаточность и пероральный прием препаратов сульфонилмочевины), 117 пациентов подходили для участия в исследовании. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. 99 пациентов в обеих группах с диагнозом STEMI завершили наблюдение через 6 мес. Не наблюдалось статистически значимой разницы по таким показателям, как ФВЛЖ, СК-МВ и TnI до пЧКВ

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, ангиографические данные и лечение

Показатель	Группа никорандила (n=60)	Контрольная группа (n=57)	p
Возраст, лет	58,4±9,99	55,8±10,56	0,176
Пол (мужчины)	54 (90%)	47 (82,5%)	0,235
ИМТ	26,0±2,72	25,1±2,52	0,060
САД, мм рт. ст.	126,3±21,56	129,0±23,05	0,522
ДАД, мм рт. ст.	77,4±13,17	78,9±12,81	0,540
Класс Killip (I)	46 (76,7%)	39 (68,4%)	0,317
Сахарный диабет	12 (20,0%)	10 (17,5%)	0,734
Гипертония	28 (46,7%)	22 (38,6%)	0,378
Курение в настоящее время	35 (58,3%)	27 (47,4%)	0,235
Глюкоза, ммоль /л	6,5±1,55	6,6±2,04	0,761
ОХ, ммоль/л	3,8±0,82	3,6±0,72	0,187
ТГ, ммоль/л	1,64±0,90	1,61±1,01	0,851
ЛПВП	1,03±0,25	1,07±0,30	0,438
ЛПНП	2,26±0,84	2,31±0,87	0,769
TnI, нг/мл	6,8 (2,17–24,76)	6,5 (1,21–27,72)	0,524
СК-МВ, нг/мл	55,1 (4,0–156,7)	46,9 (4,4–150,1)	0,579
ФВЛЖ, %	49 (42–57,75)	50 (43,5–57)	0,851
Время «симптом – баллон» (ч)	6 (4–9)	5 (3,5–8)	0,170
ИСА	–	–	0,483
ЛПНКА	31 (51,7%)	28 (49,1%)	–
ОВ	10 (16,7%)	6 (10,5%)	–
ПКА	19 (31,7%)	23 (40,4%)	–
Многососудистое поражение, %	26 (43,3%)	21 (36,8%)	0,474
Степень кровотока по TIMI до ЧКВ	–	–	0,329
0	41 (68,3%)	42 (73,3%)	–
1	10 (16,7%)	4 (7,0%)	–
2	4 (6,7%)	7 (12,3%)	–
3	5 (8,3%)	4 (7,0%)	–
Пациенты со стентами, %	56 (93,3%)	50 (87,7%)	0,298
Количество стентов	1,32±0,62	1,26±0,75	0,637
Диаметр стента, мм	3,23±0,64	3,06±0,77	0,141
Итоговая степень кровотока 3 по TIMI	53 (88,3%)	51 (89,5%)	0,844
Препараты периоперационного периода			
Ацетисалициловая кислота	60 (100%)	57 (100%)	–
Клопидогрел	26 (43,3%)	30 (52,6%)	0,171
Тикагрелор	34 (56,7%)	27 (47,4%)	0,314
Статины	60 (100%)	57 (100%)	–
Бета-адреноблокаторы	52 (86,7%)	46 (80,7%)	0.382
ИАПФ или БРА	41 (68,3%)	32 (56,1%)	0,174

Примечание. *Данные представлены как медиана (межквартильный размах), число (%) или среднее (SD), если не указано иное.*

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор ангиотензиновых рецепторов; ИМТ – индекс массы тела; СК-МВ – креатининкиназа МВ; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; TnI – тропонин I; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИСА – инфаркт-связанная артерия; ЛПНКА – левая передняя нисходящая коронарная артерия; ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия; TIMI – шкала для оценки коронарного кровотока при инфаркте миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

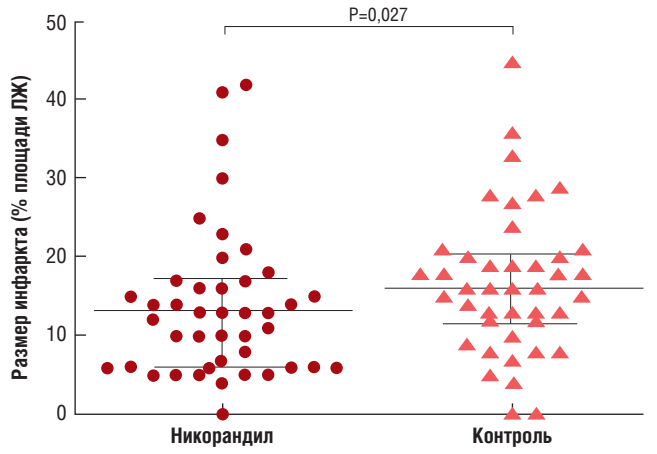

Рис. 1. Влияние непрерывного перорального приема никорандила на размер инфаркта, оцененный с помощью ОФЭКТ через 3 мес. после ЧКВ

и выявление особенностей проведения коронарной ангиографии, что подтверждает одинаковую степень поражения миокарда в обеих группах до реперфузии (табл. 1).

Влияние никорандила на РИ оценивалось с помощью ОФЭКТ через 3 мес. после пЧКВ и выражалось в процентах от площади стенки левого желудочка (рис. 1 и табл. 2). Лишь у 85 пациентов выполнена ОФЭКТ и было возможно оценить РИ. Не выявлено статистически достоверной разницы в популяционных характеристиках пациентов, которым была выполнена ОФЭКТ. В группе никорандила выявлен достоверно меньший РИ в сравнении с контрольной группой (13% (IQR 8–17) против 16% (IQR 12–20,3), p=0,027).

Уровень TnI и СК-МВ через 24 ч после ЧКВ был выше, чем до лечения. Тем не менее уровень TnI в группе никорандила был относительно низкий в сравнении с контрольной группой (14,5 (3,58–46,55) против 23,4 (5,01–67,25), p=0,042), что указывает на уменьшение повреждения миокарда при непрерывном приеме никорандила. ЭХО-КГ проводилась для оценки сердечной функции через 1, 3 и 6 мес. после пЧКВ. На основании анализа данных выявлено, что длительный пероральный прием никорандила привел к статистически достоверному улучшению ФВЛЖ (55 (51–58) против 52 (47–56), p=0,039) и конечного систолического объема левого желудочка (КСО) (48 (36–60) против 53 (42–62), p=0,043) через 3 мес. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению ФВЛЖ через 6 мес., хотя различия между группами не достигли уровня статистической значимости (55 (51–60) против 52 (48–59), p=0,090; (табл. 2 и рис. 2).

Непрерывный прием никорандила также улучшил качество жизни пациентов со STEMI (табл. 2 и рис. 3). Опросник SAQ оценивает пять аспектов: ограничение физической активности, стабильность течения стенокардии, частота приступов стенокардии, удовлетворенность лечением и отношение к болезни. Непрерывное лечение никорандилом улучшило такие показатели, как ограничение физической активности и стабильность течения стенокардии через 6 мес. после пЧКВ. Данные SAQ через 6 мес. после пЧКВ показали, что непрерывный прием никорандила привел к улучшению показателей ограничения физической нагрузки (73,3±14,07 против 67,4±13,21,

Таблица 2. Первичная конечная точка и другие исходы

Показатель	Группа никорандила	Контрольная группа	p
3 мес.	n=43	n=42	–
Размер инфаркта, % площади стенки ЛЖ*	13 (8,0–17,0)	16 (12,0–20,3)	0,027
24 ч	n=60	n=57	–
TnI, нг/мл	14,5 (3,58–46,55)	23,4 (5,01–67,25)	0,042
СК-МВ, нг/мл	75,1 (5,4–183,6)	80,6 (5,1–194,6)	0,325
1 мес.	n=57	n=55	–
ФВЛЖ, %	53 (47–58)	50 (46–57)	0,230
ФУ, %	27 (23–30)	25 (22–30)	0,352
КДО, мл	108 (93–125)	111 (91–131)	0,505
КСО, мл	52 (41–61)	52 (45–72)	0,302
3 мес.	n=55	n=51	–
ФВЛЖ, %	55 (51–58)	52 (47–56)	0,039
ФУ, %	28 (25–30)	26 (23–30)	0,059
КДО, мл	108 (93–118)	110 (92–125)	0,105
КСО, мл	48 (36–60)	53 (42–62)	0,043
6 мес.	n=52	n=47	–
ФВЛЖ, %	55 (51–60)	52 (48–59)	0,090
ФУ, %	29 (25–31)	26 (24–30)	0,101
КДО, мл	105 (93–113)	109 (99–124)	0,125
КСО, мл	48 (38–53)	53 (45–61)	0,053
SAQ			
Ограничение физической активности	73,3±14,07	67,4±13,21	0,034
Стабильность течения стенокардии	63,8±10,74	55,8±12,10	0,001
Частота приступов стенокардии	79,3±12,07	77,3±14,09	0,445
Удовлетворенность лечением	86,5±8,32	88,2±6,87	0,282
Отношение к болезни	70,1±6,79	71,3±6,65	0,369

Примечание. ** Первичная конечная точка.*

TnI – тропонин I; СК-МВ – креатининкиназа МВ; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФУ – фракционное укорочение левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО – конечный систолический объем левого желудочка; SAQ – Сиэтлский опросник для стенокардии.

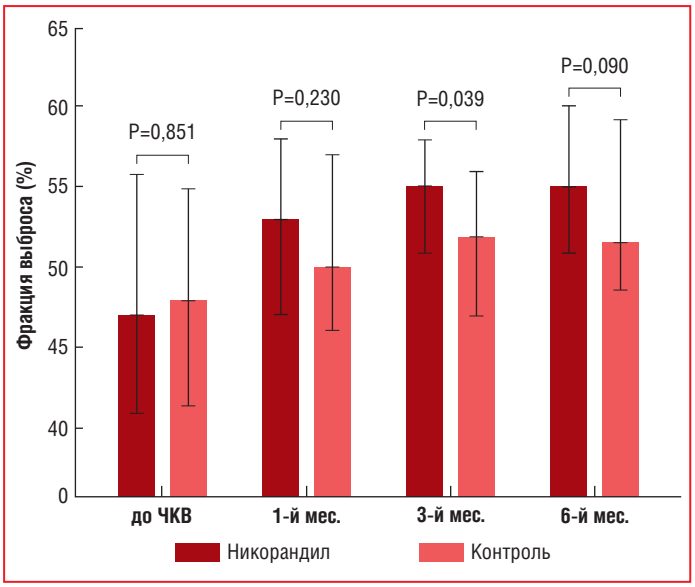

Рис. 2. Влияние длительного приема никорандила на сердечную функцию

p=0,034) и стабильности стенокардии (63,8±10,74 против 55,8±12,10, p=0,001). Анализ подгрупп не выявил какой-либо статистической неоднородности по возрасту, индексу массы тела, сахарному диабету, курению в настоящий момент, времени «симптом — баллон» и ЛПНКА (рис. 4). Не выявлено статистически достоверных различий по частоте неблагоприятных сердечных событий (табл. 3).

Обсуждение

Настоящее исследование показывает, что в сравнении с однократным пероральным приемом длительное применение никорандила приводило к уменьшению площади инфаркта миокарда (13% (8–17) против 16% (12–20,3), p=0,027) и повышению ФВЛЖ (55% против 52%, p=0,039) и КСО (48 мл против 53 мл, p=0,043) через 3 мес., качества жизни (ограничение физической активности (73,3±14,07 против 67,4±13,21, p=0,034) и стабильности течения стенокардии (63,8±10,74 против 55,8±12,10, p=0,001) через 6 мес. у пациентов со STEMI, перенесших пЧКВ. РИ тесно связан с клиническими исходами [21]. Основная цель настоящего исследования — оценить кардиопротективные эффекты непрерывного лечения никорандилом по уменьшению РИ у пациентов со STEMI и Killip I–II.

Благодаря уникальной структуре у никорандила есть различные кардиопротективные свойства, реализуемые через активацию (открытие) $K_{АТФ}$-каналов и нитратный путь. Никорандил эффективно улучшает симптомы и исходы ИБС [11, 22]. В дополнение к расслаблению больших коронарных сосудов через NO никорандил расширяет микроциркуляторное русло, улучшая перфузию сердца путем специфической активации $K_{АТФ}$-каналов. Никорандил также защищает миоциты путем открытия $K_{АТФ}$-каналов, расположенных в сарколемме и митохондриях в условиях ишемии-реперфузии [9]. Более того, у никорандила есть другие кардиопротективные механизмы, такие как ингибирование апоптоза, регуляция симпатической активности и опосредование аутофагии [23–25].

Согласно вышеописанным механизмам у никорандила может быть многообещающий эффект — уменьшение РИ у пациентов с ОИМ. Как и ожидалось, эксперименты на животных показали, что никорандил уменьшает площадь инфаркта на 52–54,9% путем активации $K_{АТФ}$-каналов [12, 13]. Тем не менее данные о способности никорандила ограничивать РИ у пациентов со STEMI оставались спорными. Целью исследования J-WIND стала оценка влияния никорандила на РИ у пациентов со STEMI. Неожиданно никорандил не уменьшал РИ, который оценивался по уровню креатинкиназы в сравнении с плацебо.

Еще в одно небольшое исследование Yamada et al. [16] было включено 55 пациентов с ОИМ, проходящих пЧКВ, которым на 4 дня назначалось внутрикоронарное введение никорандила или нитратов. По результатам никорандил снизил РИ на 18,9% по сравнению с нитратами. В настоящем исследовании было показано, что непрерывный пероральный прием никорандила привел к уменьшению РИ у пациентов со STEMI, перенесших пЧКВ.

Предположительно такое несоответствие результатов возникло по нескольким причинам. В исследовании J-WIND использовался непрерывный мониторинг СК для косвенной оценки РИ. Хотя некоторые исследования указывают на связь уровня СК и СК-МВ с РИ (коэффициент корреляции 0,55–0,73), данные биомаркеры могут рассматриваться только как предикторы РИ, но не высту-

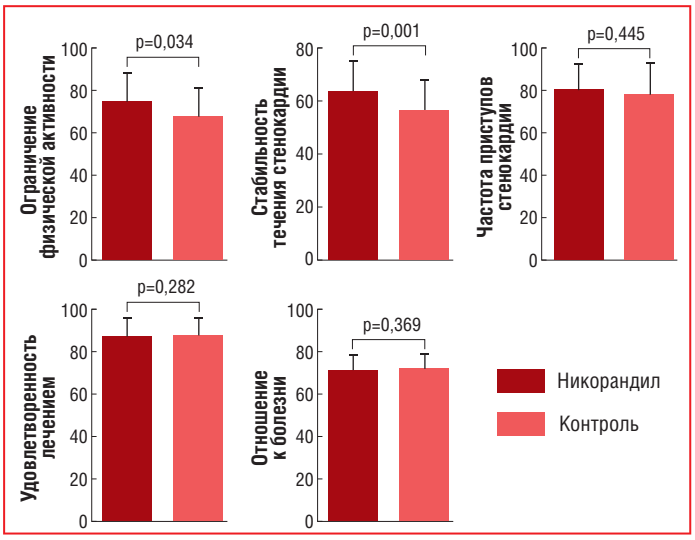

Рис. 3. Влияние никорандила на качество жизни на 6-м мес. после ЧКВ

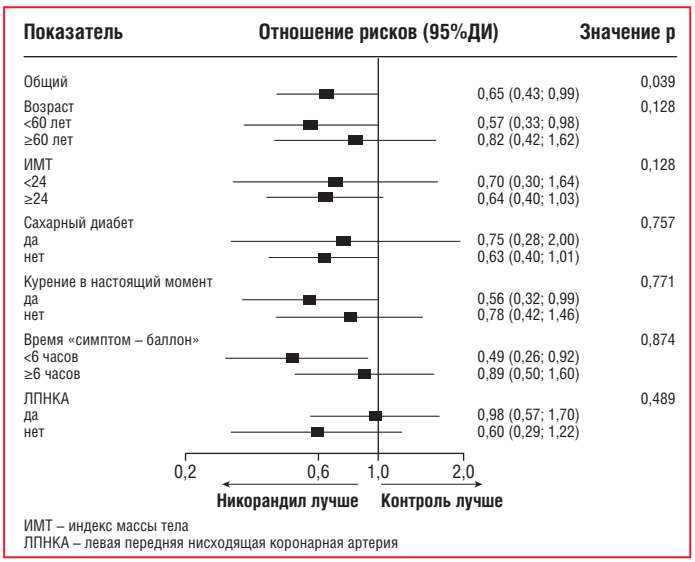

Рис. 4. Анализ подгрупп по первичной конечной точке

Таблица 3. Частота MACE на 6-м мес. после острого инфаркта миокарда

Показатель	Группа никорандила (n=55)	Контрольная группа (n=50)	p
MACE	10 (18,2%)	13 (26,0%)	0,333
Смерть от всех причин	3 (5,5%)	1 (2,0%)	0,679
Повторный инфаркт	0	2 (4,0%)	0,434
Тяжелая сердечная недостаточность	4 (7,3%)	5 (10,0%)	0,881
Повторная госпитализация*	6 (9,1%)	8 (16,0%)	0,300

Примечание. ** Незапланированная повторная госпитализация по сердечной причине.*
MACE – серьезные нежелательные кардиологические явления.

пать вместо самого показателя РИ [21, 26, 27]. Поскольку при реперфузии возникает быстрый выброс СК в ишемическом диапазоне, это может влиять на оценку РИ [27]. Во-вторых, на эффект повлияла дозировка. Предыдущие исследования также показали дозозависимое улучшение переносимости физической нагрузки, сердечной функции и уменьшение повреждения миокарда у пациентов с ИБС при приеме никорандила. Исследователи J-WIND также сделали заключение о недостаточной дозировке никорандила. Точно так же результаты по первичной конечной точке в настоящем исследовании не оправдали ожиданий, что может быть связано с дозировкой.

Кроме того, продолжительность приема никорандила также может быть значима. Так, в исследовании J-WIND пациентам никорандил вводился внутривенно 1 день — различий выявлено не было, в исследовании Yamada et al. [16] никорандил назначали непрерывно в течение 4 дней — доказан положительный эффект.

В настоящей работе РИ оценивался через 3 мес. на фоне постоянного перорального приема никорандила, и достигнутые результаты свидетельствуют о важности длительности приема. В действительности даже через 6–10 дней после ИМ сохранялась постоянная МОКС [28, 29]. Между тем для восстановления сократительной функции «оглушенного» миокарда может потребоваться несколько недель [17, 30]. Поэтому настоящее и предыдущие исследования показали, что непрерывное уменьшение МОКС и защита кардиомиоцитов оказали благоприятное влияние на сохранение миокарда.

В настоящем исследовании выявлено, что уровень TnI, а не уровень СК-МВ, был достоверно ниже в группе постоянного приема никорандила по сравнению с контрольной группой. Поскольку уровень биомаркера не измерялся последовательно, по имеющимся данным можно предположить, что уровень TnI через 24 ч после ЧКВ — более чувствительный прогностический маркер РИ, чем СК-МВ. Кроме того, в других работах показано, что уровень СК-МВ через 4–12 ч после ЧКВ был хорошим предиктором РИ [26, 31]. В соответствии с ранее опубликованными результатами настоящее исследование показало, что непрерывный прием никорандила приводит к повышению ФВЛЖ и качества жизни [15, 32]. Однако не выявлено значительного изменения ФВЛЖ через 6 мес. в обеих группах. Отчасти поскольку с течением времени происходило восстановление функции сердца в обеих группах, у большего числа пациентов требовался анализ данного эффекта. Кроме того, многочисленные исследования показали снижение частоты развития МОКС при приеме никорандила [11, 33]. В данном исследовании непрерывный прием никорандила не оказывал влияния на частоту МОКС (частично из-за недостаточного размера выборки).

Ограничения исследования

В этом исследовании существовало несколько ограничений. Во-первых, для оценки РИ была выбрана ОФЭКТ. Действительно, у МРТ с отсроченным контрастированием лучше пространственное разрешение для обнаруже-

Кординик®
никорандил
Европейский стандарт здоровья
Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство
• Снижает количество приступов стенокардии
• Оказывает кардиопротективное действие
• Улучшает качество жизни
• Улучшает прогноз ИБС

Рег. № - ЛСР 006552/09
www.nicorandil.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»
пик·фарма
Реклама

ния ИМ малого размера, чем у ОФЭКТ [34]. Во-вторых, оценка РИ проводилась через 3 мес. в сравнении с исходным повреждением миокарда, однако данные о зонах риска в острой фазе ИМ не собирались. Таким образом, индекс «спасенного» миокарда (Salvage index, SI) не рассчитывался. В-третьих, наблюдение в течение 6 мес. и небольшой размер выборки были недостаточны для оценки отдаленных клинических результатов и дальнейшего анализа подгрупп. В-четвертых, в данном экспериментальном исследовании назначалась стандартная дозировка. Разница по РИ была умеренной при отсутствии первичной конечной точки в 30% случаев, что могло привести к систематической ошибке в выборке. Поэтому результаты исследования не могут выступать в качестве клинического руководства. Никорандил играет различные биологические роли в зависимости от дозы [35–37], которая также может влиять на степень уменьшения РИ и требует дальнейшего изучения. Учитывая особую патофизиологию в острой фазе ИМ, необходимо дополнительно исследовать кардиопротективные свойства никорандила при ступенчатой терапии (большая доза в 1-ю нед. и непрерывный прием стандартной дозы в последующий период).

Заключение

Однократный прием никорандила перед ЧКВ может быть недостаточным для реализации его протективных свойств. Результаты настоящего исследования показывают, что длительное применение никорандила оказывает более благоприятное воздействие на такие параметры, как РИ и клинические исходы у пациентов со STEMI, перенесших пЧКВ. Кроме того, непрерывная медикаментозная поддержка является многообещающей стратегией для уменьшения размеров зоны некроза по сравнению с краткосрочным вмешательством, которая нуждается в дальнейших исследованиях. ▲

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ. Медицинское обозрение» по материалам статьи: Wang S., Duan Y., Feng X. et al. Sustained nicorandil administration reduces the infarct size in ST-segment elevation myocardial infarction patients with primary percutaneous coronary intervention. Anatol J Cardiol. 2019;21:163–171. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2018.57383.

Литература

1. Dai X., Kaul P., Smith S.C. Jr, Stouffer G.A. Predictors, treatment, and outcomes of STEMI occurring in hospitalized patients. Nat Rev Cardiol. 2016;13:148–154.
2. Ndrepepa G. Improving myocardial injury, infarct size, and myocardial salvage in the era of primary PCI for STEMI. Coron Artery Dis. 2015;26:341–355.
3. Crea F. Coronary microvascular obstruction — a puzzle with many pieces. N Engl J Med. 2015;372:1464–1465.
4. Niccoli G., Scalone G., Lerman A., Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2016;37:10241033.
5. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Targeting Myocardial Reperfusion Injury — The Search Continues. N Engl J Med. 2015;373:1073–1075.
6. Ferreira R. The reduction of infarct size — forty years of research-second of two parts. Rev Port Cardiol. 2010;29:1219–1244.
7. Crimi G., Pica S., Raineri C. et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:1055–1063.
8. Kyhl K., Vejlstrup N., Lønborg J., Treiman M. et al. Predictors and prognostic value of left atrial remodelling after acute myocardial infarction. Open Heart. 2015;2: e000223.
9. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. Drugs. 2011;71:1105–1019.
10. 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;9:1050–1056.
11. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002;359:1269–1275.
12. Mizumura T., Nithipatikom K., Gross G.J. Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the KATP channel but not by its nitrate-like properties in dogs. Cardiovasc Res. 1996;32:274–285.
13. Schalla S., Higgins C.B., Saeed M. Long-term oral treatment with nicorandil prevents the progression of left ventricular hypertrophy and preserves viability. J Cardiovasc Pharmacol. 2005;45:333–340.
14. Dairaku Y., Miura T., Harada N. et al. Effect of ischemic preconditioning and mitochondrial KATP channel openers on chronic left ventricular remodeling in the ischemic-reperfused rat heart. Circ J. 2002;66:411–415.
15. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. Lancet. 2007;370: 1483–1493.
16. Yamada K., Isobe S., Ishii H. et al. Impacts of nicorandil on infarct myocardium in comparison with nitrate: assessed by cardiac magnetic resonance imaging. Heart Vessels. 2016;31:1430–1437.
17. Chalkias A., Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. Heart Fail Rev. 2012;17:117–128.
18. Sun D., Narsinh K., Wang H. et al. Effect of autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2013;167:537–547.
19. Sciagrà R., Cipollini F., Berti V. et al. Detection of infarct size safety threshold for left ventricular ejection fraction impairment in acute myocardial infarction successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:542–547.
20. De Luca G., Parodi G., Sciagrà R. et al. Preinfarction angina does not affect infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty. Atherosclerosis. 2013;226:153–156.
21. Dohi T., Maehara A., Brener S.J et al. Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial). Am J Cardiol. 2015;115:563–570.
22. Kohro T., Hayashi D., Okada Y. et al.; JCAD Investigators. Effects of medication on cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. Circ J. 2007;71:1835–1840.
23. 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. 2007;48:1676–1682.
24. Akao M., Teshima Y., Marbán E. Antiapoptotic effect of nicorandil mediated by mitochondrial atp-sensitive potassium channels in cultured cardiac myocytes. J Am Coll Cardiol. 2002;40:803–810.
25. Wang S., Fan Y., Feng X. et al. Nicorandil alleviates myocardial injury and post-infarction cardiac remodeling by inhibiting Mst1. Biochem Biophys Res Commun. 2018;495:292–259.
26. Rakowski T., Dziewierz A., Legutko J. et al. Creatine kinase-MB assessed in patients with acute myocardial infarction correlates with cardiac magnetic resonance infarct size at 6-month follow up. Hellenic J Cardiol. 2014;55:4–8.
27. Di Chiara A., Plewka M., Werren M. et al.Estimation of infarct size by single measurements of creatine kinase levels in patients with a first myocardial infarction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006;7:340–346.
28. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 1998;97:765–772.
29. Hombach V., Grebe O., Merkle N. et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. Eur Heart J. 2005;26:549–557.
30. Ambrosio G., Tritto I. Clinical manifestations of myocardial stunning. Coron Artery Dis. 2001;12:357–361.
31. Chia S., Senatore F., Raffel O.C. et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:415–423.
32. Iwakura K., Ito H., Okamura A. et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circ J. 2009;73:925–931.
33. 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;59:14–21.
34. Lønborg J., Kelbæk H., Vejlstrup N. et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:288–295.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru