

# Возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации

Д.м.н. А.А. Некрасов<sup>1</sup>, к.м.н. Е.С. Тимощенко<sup>2</sup>, к.м.н. Ф.Ю. Валикулова<sup>1</sup>, М.А. Ярославцева<sup>2</sup>, М.Ю. Новиков<sup>2</sup>, Д.м.н. Т.А. Некрасова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.М. Дурьгина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижний Новгород

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации.

**Материал и методы:** проведено открытое проспективное исследование, в которое было включено 40 пациентов (средний возраст  $72,7 \pm 9,14$  года), имевших 3 и более тяжелых хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические и др.) с подтвержденной неэффективностью пролонгированных нитратов (сочетание жалоб на ангинозные боли не реже 2 раз в неделю с ишемическими изменениями миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ)). Наблюдение осуществляли в течение периода приема стандартной терапии, в т. ч. с использованием пролонгированных нитратов (7–10 дней), после замены пролонгированных нитратов на никорандил (Кординик®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) 10 мг 2 р./сут (7–10 дней) и после увеличения его дозы до 20 мг 2 р./сут (4 нед.). Каждый участник вел дневник самоконтроля, где регистрировал приступы стенокардии, прием нитратов короткого действия и нежелательные явления, и был дважды (в начале и в конце исследования) обследован с помощью 24-часового ХМ ЭКГ.

**Результаты исследования:** на фоне приема никорандила отмечено снижение числа приступов стенокардии с  $7,8 \pm 6,53$  до  $3,4 \pm 3,09$  ( $p < 0,0001$ ), потребности в короткодействующих нитратах с  $4,5 \pm 4,35$  до  $1,4 \pm 2,34$  таблетки нитроглицерина ( $p < 0,0001$ ), среднесуточного числа эпизодов ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ с  $14,8 \pm 6,23$  до  $2,8 \pm 2,34$  ( $p = 0,0004$ ) и их продолжительности с  $64,1 \pm 34,32$  до  $9,1 \pm 9,74$  мин ( $p = 0,0003$ ) при отсутствии значимых нежелательных явлений.

**Заключение:** никорандил является эффективным и безопасным препаратом у полиморбидных пациентов со стабильной формой ИБС с наличием толерантности к пролонгированным нитратам и противопоказаниями к реваскуляризации. Никорандил можно рассматривать как препарат выбора 2-й линии терапии стенокардии напряжения у данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** никорандил, стенокардия напряжения, полиморбидный пациент, неэффективность нитратов, реваскуляризация. **Для цитирования:** Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Валикулова Ф.Ю. и др. Возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации. РМЖ. 2020;10:2–7.

## ABSTRACT

Possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity and preserved angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization

A.A. Nekrasov<sup>1</sup>, E.S. Timoshenko<sup>2</sup>, F.Yu. Valikulova<sup>1</sup>, M.A. Yaroslavtseva<sup>2</sup>, M.Yu. Novikov<sup>2</sup>, T.A. Nekrasova<sup>1</sup>, E.M. Durygina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod

**Aim:** to study the possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity with preserved functional class II–III angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization.

**Patients and Methods:** an open prospective study was conducted, which included 40 patients (average age  $72.7 \pm 9.14$  years) who had 3 or more severe chronic diseases (cardiovascular, oncological, etc.) with confirmed inefficacy of long-acting nitrates (a combination of complaints concerning chest pain at least 2 times a week with ischemic changes in the myocardium according to 24-Hour ECG Monitoring). The follow-up was performed during conventional therapy, including long-acting nitrates (7–10 days) after replacing them with nicorandil (Kordinik®, PIQ-PHARMA LLC, the Russian Federation) 10 mg 2 times a day (7–10 days) and after increasing its dose to 20 mg 2 times a day (4 weeks). Each patient kept a daily diary, where they recorded angina attacks, short-acting nitrates regimen, and adverse events. They were examined twice (at the beginning and end of the study) using the 24-Hour ECG Monitoring.

**Results:** during nicorandil therapy, there was a decrease in the number of angina attacks from  $7.8 \pm 6.53$  to  $3.4 \pm 3.09$  ( $p < 0.0001$ ) and the need for short-acting nitrates from  $4.5 \pm 4.35$  to  $1.4 \pm 2.34$  nitroglycerin tablets ( $p < 0.0001$ ). According to 24-Hour ECG Monitoring data, there was a decrease in the daily average number of myocardial ischemia episodes from  $14.8 \pm 6.23$  to  $2.8 \pm 2.34$  ( $p = 0.0004$ ) and their duration from  $64.1 \pm 34.32$  to  $9.1 \pm 9.74$  min ( $p = 0.0003$ ), in the absence of significant adverse events.

**Conclusion:** *nicorandil is an effective and safe drug in patients with multimorbidity and preserved angina of effort with tolerance to long-acting nitrates and contraindications to revascularization. Nicorandil can be considered as the second-line drug for angina of effort in this patient cohort.*

**Keywords:** *nicorandil, angina of effort, patient with multimorbidity, nitrate inefficacy, revascularization.*

**For citation:** *Nekrasov A.A., Timoshenko E.S., Valikulova F.Yu. et al. Possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity and preserved angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization. RMJ. 2020;10:2–7.*

## ВВЕДЕНИЕ

Стабильная стенокардия напряжения относится к наиболее частым формам хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Современный алгоритм принятия решений по ведению больных с данной патологией включает в себя несколько этапов: сначала выявляют лиц с возможными признаками острого коронарного синдрома (этап 1); при их отсутствии оценивают общее состояние, сопутствующие заболевания и качество жизни пациента (этап 2); проводят основные исследования и определяют функцию левого желудочка (этап 3), оценивают клиническую вероятность коронарной болезни (этап 4) и отобранным пациентам проводят диагностические тесты для установления диагноза (этап 5), определяют риск сердечно-сосудистых событий, который влияет на принятие терапевтических решений (этап 6) [1].

При этом уже на втором этапе терапевтического поиска формируется когорта пациентов, у которых, с учетом их качества жизни и сопутствующих заболеваний, реваскуляризация бесполезна; они нуждаются не в проведении дальнейших этапов обследования, а исключительно в назначении адекватной медикаментозной терапии. Принятие решения о предпочтительности консервативного лечения требует мультидисциплинарного подхода, учета возможных перипроцедурных осложнений в случае принятия решения о реваскуляризации, изменения качества жизни и оценки долгосрочного прогноза пациента [1, 2].

Для данной категории больных, состояние которых во многом зависит от успеха антиангинального лечения, недостаточная эффективность препаратов 1-й линии терапии стенокардии напряжения, или противопоказания к их назначению, или последующее за этим развитие толерантности к пролонгированным нитратам, или непереносимость последних могут стать драматическими событиями. В этой связи привлекает внимание возможность замены нитратов на другой препарат 2-й линии терапии стенокардии напряжения с выраженным вазодилатирующим эффектом — никорандил.

Никорандил — нитратное производное никотинамида, обладает уникальным двойным механизмом антиангинального действия за счет способности оказывать нитратоподобное действие (что опосредует вазодилатацию системных вен и эпикардиальных коронарных артерий) и открывать калиевые каналы (что ведет к расширению периферических и резистентных коронарных артериол) [3, 4]. Антиангинальная активность препарата была подтверждена во многих исследованиях [5–8], так же как и его способность благоприятно влиять на симпатическую активность [9], стабильность атеросклеротических бляшек [10], электрофизиологическое состояние миокарда [11–13].

В плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina; n=5126, средний период наблюдения 1,6 года) было показано, что никорандил на 17% снижает риск смерти от ИБС, нефатального инфаркта

миокарда (ИМ) и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью (p=0,014), на 21% уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома (смерть от ИБС, нефатальный ИМ и нестабильная стенокардия, p=0,028) [8].

В исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; n=5116, средний период наблюдения 2,7 года) изучалось влияние никорандила на сердечно-сосудистые события и прогноз больных ИБС. Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже (–35%; p=0,0008), чем в контрольной группе. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек: сердечной смерти (–56%), фатального ИМ (–56%), cerebrovasкулярной и сосудистой смерти (–71%), застойной сердечной недостаточности (–33%), внебольничной остановки кровообращения и дыхания (–64%) [14].

В исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; n=1846, медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с ИМ, перенесшим экстренное чрескожное вмешательство (ЧКВ), никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% (p=0,0393) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [15]. В проспективном наблюдательном исследовании НИКЕЯ (n=590, длительность наблюдения 1,8±0,4 года) никорандил (Кординик®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) назначали в реальной клинической практике в 14 медицинских учреждениях различных регионов России. В группе пациентов, приверженных приему никорандила в течение всего срока наблюдения, по отношению к группе неприверженных, количество приступов стенокардии уменьшилось в 4 раза и отпала необходимость в приеме нитроглицерина, на 54% снизился риск сердечно-сосудистых осложнений (смерть от любых причин, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, внеплановые операции реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий), а их количество снизилось в 4,6 раза, при высокой частоте назначения препаратов, доказанно улучшающих прогноз ИБС (статины получали 91% пациентов) [16]. По данным программы НИКЕЯ, никорандил в условиях реальной клинической практики продемонстрировал эффективность и безопасность, а также благоприятное влияние на прогноз у пациентов со стабильной формой ИБС.

Перечисленные положительные свойства препарата, а также лучшая, чем у нитратов, переносимость, создают весомые предпосылки к его успешному использованию при лечении полиморбидных и пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения, на терапии препаратами 1-й линии с предполагаемой клинически толерантностью к нитратам, при невозможности проведения реваскуляризации. Однако данных по применению никорандила у этой

категории пациентов недостаточно, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучить возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Городского кардиологического диспансера ГБУЗ НО «ГКБ № 5» проведено открытое проспективное исследование.

**Критерии включения:** 1) диагноз хронической ИБС, стенокардии II–III ФК (по классификации Канадского кардиологического общества), который подтверждался клинически и по анамнезу (перенесенный ИМ и/или положительные результаты тестов с физической нагрузкой), 2) недостаточная эффективность антиангинальной терапии пролонгированными нитратами (заключение о неэффективности делалось до включения в исследование при сочетании жалоб на ангинозные боли не реже 2 раз в неделю с ишемическими изменениями миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ), 3) признание реваскуляризации нецелесообразной по решению мультидисциплинарного консилиума врачей (в связи с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии, высокого хирургического риска, потенциально небольшого ожидаемого влияния на качество жизни и прогноз).

**Критерии исключения:** серьезные когнитивные нарушения, способные повлиять на качество ведения дневника самоконтроля, отсутствие ишемических эпизодов по результатам ХМ ЭКГ, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включено 40 пациентов, средний возраст которых составил  $72,7 \pm 9,14$  года. При этом 11 (27,5%) человек были в возрасте 80 лет и старше и могли рассматриваться как «хрупкие» больные (т. е. имеющие признаки синдрома старческой астении). Пациенты отличались высокой полиморбидностью (все имели не менее 3, а большинство ( $n=32$ , 80%) — не менее 4 хронических заболеваний, причем выявлялся широкий спектр тяжелых соматических болезней, с преобладанием сердечно-сосудистой и онкологической патологии (табл. 1).

Исследование состояло из трех этапов.

На первом этапе (7–10 дней) осуществляли наблюдение за пациентами, удовлетворявшими критериям включения, которые получали свою стандартную терапию (в т. ч. продолжали прием пролонгированных нитратов: изосорбида динитрата ( $n=26$ ) и изосорбида мононитрата ( $n=14$ )). На втором этапе всем пациентам вместо пролонгированных нитратов назначали никорандил (Кординик®) в дозе 10 мг 2 р./сут сроком на 7–10 дней. Указанная дозировка рекомендована в инструкции по препарату как начальная, после чего проводится титрование дозы до индивидуальной терапевтической. На третьем этапе суточную дозу никорандила увеличивали до 20 мг 2 р./сут с последующим наблюдением на протяжении 4 нед. Поскольку все больные на втором этапе показали хорошую переносимость начальной дозы препарата в сочетании с урежением приступов стенокардии, решение о переходе на третий этап исследования было принято на контрольном визите в отношении каждого из них ( $n=40$ ).

**Таблица 1.** Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение показателя
Пол (мужской; п, %)	27 (67,5%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	20,6±4,08
Заболевания сердца и сосудов в анамнезе (п, %):	40 (100%)
• артериальная гипертензия	40 (100%)
• ХСН	40 (100%)
• ИМ	17 (42,5%)
• цереброваскулярные заболевания	15 (37,5%)
• атеросклеротическое поражение периферических артерий	10 (25,0%)
• пороки сердца	3 (7,5%)
• венозные тромбозы и тромбозмболии легочной артерии	5 (12,5%)
Онкологические заболевания с анамнезом ≤ 5 лет (п, %):	10 (25,0%)
• рак молочной железы	2 (5,0%)
• рак матки	2 (5,0%)
• рак простаты	2 (5,0%)
• рак кожи	2 (5,0%)
• рак легких	1 (2,5%)
• рак кишечника	1 (2,5%)
Другие заболевания (п, %):	
• сахарный диабет 2 типа	8 (20,0%)
• болезни щитовидной железы	7 (17,5%)
• хроническая болезнь почек	8 (20,0%)
• болезни печени	2 (5,0%)
• нарушения зрения	5 (12,5%)
• хроническая обструктивная болезнь легких	9 (22,5%)
• ревматоидный артрит	3 (7,5%)
• травмы, связанные с падением, в течение последнего года	2 (5,0%)

Для лечения сердечно-сосудистой патологии применялись следующие препараты: статины ( $n=30$ , 75%), ацетилсалициловую кислоту ( $n=29$ , 72,5%), клопидогрел ( $n=4$ , 10%), тикагрелор ( $n=3$ , 7,5%), дабигатрана этексилат ( $n=4$ , 10%), ривароксабан ( $n=5$ , 12,5%), β-адреноблокаторы ( $n=28$ , 70%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $n=19$ , 47,5%), сартаны ( $n=21$ , 52,5%), диуретики ( $n=32$ , 80%), антагонисты минералокортикоидов ( $n=23$ , 57,5%), блокаторы кальциевых каналов ( $n=25$ , 62,5%), соталол ( $n=4$ , 10%), амиодарон ( $n=3$ , 7,5%). Согласно дизайну исследования все пациенты на первом этапе также получали пролонгированные нитраты, а начиная со второго — никорандил.

Все пациенты получали лечение амбулаторно и давали информированное согласие на участие в исследовании.

Каждый участник вел дневник самоконтроля, где ежедневно регистрировал приступы стенокардии, прием нитратов короткого действия и никорандила и нежелательные явления (НЯ) и был дважды (в начале и конце исследования) обследован с помощью 24-часового ХМ ЭКГ. На втором и третьем этапах исследования рассчитывали приверженность приему никорандила по отношению числа фактически принятых пациентом таблеток к запланированному, выраженному в процентах. Идеальной compliance констатировали при равном количестве фактически принятых и запланированных таблеток (100%), ее снижение (<100%) — у больных, пропускавших прием препарата, увеличение (>100%) — в случае приема пациентом «лишних» таблеток по забывчивости.



**Кординик**<sup>®</sup>  
никорандил*Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство***Европейский  
стандарт  
здоровья**

- **Снижает количество приступов стенокардии**
- **Оказывает кардиопротективное действие**
- **Улучшает качество жизни**
- **Улучшает прогноз ИБС**



Per. № - ЛСР 006552/09

пик-фарма  
www.pikfarma.ru

www.nicorandil.ru

**Никорандил включен в рекомендации:**

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», 2011 – класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика», 2014

НЯ считали любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее у субъекта после начала применения препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия причинно-следственной взаимосвязи с данным лекарственным средством. При выявлении НЯ оценивали его соответствие критериям серьезного НЯ (смерть; состояние, угрожающее жизни; состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации; состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности); появление дефекта развития; другое значимое, с медицинской точки зрения, событие).

24-часовое ХМ ЭКГ проводили амбулаторно в условиях обычной активности пациентов. Запись осуществляли в течение 24 ч на двухканальный регистратор. Анализировали все эпизоды смещения сегмента ST; ишемией считали последовательность изменений ЭКГ, включавших в себя горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ с постепенным началом и окончанием, длительностью как минимум 1 мин. Каждый эпизод преходящей ишемии был отделен от других эпизодов периодом длительностью в 1 мин, во время которого сегмент ST возвращается к исходному уровню (правило  $1 \times 1 \times 1$ ) [17]. Помимо этого, оценивали нарушения ритма, включая число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (НЭС и ЖЭС), количество и продолжительность эпизодов наджелудочковой и желудочковой тахикардии (НТ и ЖТ), пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Для характеристики циркадной изменчивости частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали циркадный индекс как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС [17].

Эффективность никорандила оценивали по динамике числа эпизодов ишемии миокарда по ХМ ЭКГ, приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, безопасность — на основании количества, характера и тяжести НЯ.

Для статистической обработки использовали систему статистического анализа Statistica 8.0. Для сравнения показателей в динамике применяли критерии Вилкоксона, Мак-Немара и Фридмана. Для описания выборок использовали среднее и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Качественные характеристики представляли в %. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Все пациенты завершили исследование и показали хорошую комплаентность в отношении приема никорандила на втором и третьем этапах наблюдения (минимальный показатель комплаентности по группе — 96%, максимальный — 101%).

Как видно из таблицы 2, никорандил продемонстрировал высокую антиангинальную активность, что подтверждалось более чем двукратным снижением количества приступов стенокардии ( $p < 0,0001$ ) и потребности в короткодействующих нитратах ( $p < 0,0001$ ) на фоне его применения.

Кроме того, препарат отличался высокой безопасностью: в ходе исследования отмечалось последовательное уменьшение числа дополнительных, не связанных со стенокардией симптомов (НЯ), которое носило статистически значимый характер ( $p < 0,0001$ ). В том числе снизилось ко-

Таблица 2. Динамика изучаемых клинических показателей на протяжении исследования

Показатель	Первый этап	Второй этап	Третий этап	p*
Число приступов стенокардии (в среднем на 1 пациента)	7,80±6,53	3,90±3,24	3,40±3,09	0,0001
Число таблеток нитроглицерина (в среднем на 1 пациента)	4,50±4,35	1,90±2,14	1,40±2,34	0,0001
Число НЯ (в среднем на 1 пациента)	2,50±0,68	0,90±0,73	0,20±0,43	0,0001
Количество пациентов с различными НЯ:				
• сердцебиение, перебои в работе сердца	24 (60%)	14 (35,0%)	5 (12,5%)	0,029
• одышка	23 (57,5%)	10 (25,0%)	7 (17,5%)	0,07
• головная боль, головокружения	9 (22,5%)	15 (37,5%)	5 (12,5%)	0,23
• диспепсические нарушения	10 (25,0%)	9 (22,5%)	10 (25,0%)	1,0

**Примечание.** \* — при множественных (>2) сравнениях количественных данных в динамике для определения значимости различий использован непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения качественных показателей в динамике (доли больных) использован критерий Мак-Немара с анализом различий между первым и третьим этапом.

личество пациентов с жалобами на сердцебиения и перебои в области сердца ( $p=0,029$ ), что можно рассматривать как косвенное подтверждение благоприятного влияния никорандила на электрофизиологические показатели миокарда, отмеченного в ряде исследований [11–13]. Также имела тенденция к снижению числа больных с жалобами на одышку, нарастающая по мере перехода от первого к последующим этапам наблюдения ( $p=0,07$ ). Доля пациентов, предъявлявших жалобы на головную боль и головокружение, незначительно увеличилась непосредственно после назначения никорандила (второй этап), однако при продолжении приема, несмотря на увеличение дозы препарата, вновь достоверно снизилась (третий этап,  $p=0,23$ ). Наконец, представляется важным тот факт, что замена пролонгированных нитратов на никорандил практически не повлияла на число больных, имевших жалобы диспепсического характера ( $p=1,0$ ), что немаловажно для пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, нередко имеющих проблемы с адекватным питанием.

Серьезных НЯ в ходе исследования отмечено не было.

В целом динамика клинических данных при применении никорандила свидетельствовала об эффективности и безопасности данного препарата у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, имеющих толерантность к нитратам и противопоказания к реваскуляризации миокарда.

Анализ динамики показателей ХМ ЭКГ путем сопоставления исходных данных с результатами, полученными в конце исследования, после 5–6-недельного применения никорандила выявил следующее (табл. 3).

Как в начале, так и в конце наблюдения основным водителем ритма у всех пациентов оставался синусовый узел. В процессе лечения никорандилом значительно снизилось среднесуточное количество эпизодов ишемии миокарда (в 5,3 раза,  $p=0,0004$ ) и их общая продолжительность в течение суток (в 7 раз,  $p=0,0003$ ). При этом у половины всех пациентов при заключительном ХМ ЭКГ не было выявлено ни одной ишемической атаки за сутки, хотя исходно они выявлялись у 100% обследованных (отсутствие ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ было одним из критериев исключения). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [5–7, 13] и дополняют их, доказывая, что и среди полиморбидных пациентов, у которых невозможно провести реваскуляризацию, никорандил в полной мере сохраняет свою антиишемическую активность.

Таблица 3. Динамика основных показателей ХМ ЭКГ в ходе исследования

Показатель	Исходно	В конце исследования	p
Ишемия миокарда			
• количество больных (n, %)	40 (100%)	20 (50%)	–
• продолжительность, мин	64,1±34,32	9,1±9,74	0,0003
• число эпизодов	14,8±6,23	2,8±2,34	0,0004
НЭС	2020,5±2826,17	700,8±974,62	0,007
ЖЭС	2703,0±2828,93	1141,3±2025,93	0,001
НТ			
• наличие (n, %)	10 (25,0%)	4 (10,0%)	0,32
• длительность, мин	55,8±120,06	24,7±10,90	0,09
ЖТ			
• наличие (n, %)	3 (10,0%)	–	–
• длительность, мин	8,8±12,30	–	–
Пароксизмы фибрилляции предсердий (n, %)	7 (17,5%)	4 (10,0%)	0,27
ЧСС			
• ночью	65,8±7,11	63,2±5,93	0,43
• днем	77,0±11,72	71,9±7,93	0,45
• среднее	73,9±9,59	67,6±7,08	0,041
Циркадный индекс	1,17±0,112	1,16±0,118	0,36

Также выявлялось значимое снижение суточного количества НЭС ( $p=0,007$ ) и ЖЭС ( $p=0,001$ ), прослеживались недостоверные тенденции в сторону уменьшения числа и продолжительности других аритмических эпизодов (см. табл. 3,  $p>0,05$  во всех случаях), отмечалось небольшое, но достоверное снижение среднесуточной ЧСС ( $p=0,041$ ). Однонаправленные эффекты никорандила уже были описаны в экспериментальных и клинических исследованиях ранее [11, 13].

Для характеристики циркадной изменчивости ЧСС был использован циркадный индекс, который у включенных в исследование пациентов оказался стабильно низким и практически не изменился в процессе наблюдения (см. табл. 3); ригидность данного показателя может быть одной из характерных особенностей изучаемого контингента больных.

Антиишемическая активность и стабилизирующее действие никорандила на электрофизиологическое состояние миокарда могут быть патогенетически связаны с многочисленными доказанными механизмами его положительного воздействия на сердце. Благодаря своей нитратоподобной активности никорандил способствует увеличению образования цГМФ, что снижает чувствительность гладких мышц к кальцию, ведет к вазодилатации и усилению коронарного кровотока. С другой стороны, являясь активатором калиевых каналов, никорандил благоприятно влияет на функцию митохондрий и способствует быстрейшему восстановлению концентрации молекул АТФ в тканях после ишемических атак. Дополнительное значение может иметь протективное действие никорандила на эндотелий коронарных сосудов за счет усиления антиоксидантной активности [18–20].

С учетом всего многообразия патогенетических механизмов воздействия никорандила на сердечно-сосудистую систему, а также подтвержденной нами эффективности и безопасности его применения в отношении пожилых полиморбидных пациентов со стабильной хронической коронарной болезнью сердца представляется целесообразным планирование долгосрочных исследований, которые помогли бы оценить влияние препарата на прогноз данной тяжелой и сложной для ведения категории амбулаторных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Никорандил (Кординик®) является эффективным и безопасным препаратом при его применении у полиморбидных пациентов со стабильной формой ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК, развитием толерантности к пролонгированным нитратам и противопоказаниями к реваскуляризации. При ведении данной сложной категории пациентов были показаны высокая антиангинальная эффективность никорандила, его положительное влияние на частоту аритмических эпизодов по данным ХМ ЭКГ и ассоциированных с ними клинических симптомов, хороший профиль безопасности при сопоставимой с приемом пролонгированных нитратов распространенности таких НЯ, как головная боль и диспепсические нарушения. Принимая во внимание результаты исследований, показавших положительное влияние никорандила на прогноз ИБС, можно с определенной уверенностью утверждать, что никорандил можно рассматривать как препарат выбора 2-й линии терапии стенокардии напряжения у данной категории пациентов. ▲

## Благодарность

Авторы благодарят ГБУЗ НО «ГКБ № 5» за поддержку при проведении исследования.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

К.м.н. А.М. Алиева<sup>1</sup>, к.м.н. И.И. Алмазова<sup>2</sup>, профессор Е.В. Резник<sup>1</sup>, профессор И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить прогностическое значение лабораторных показателей и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы:** в исследование вошло 218 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН (средний возраст больных составил 54,4±8,9 года). При поступлении в стационар проводили клиническое обследование. После выписки осуществляли дальнейшее наблюдение за судьбой больных каждые 6 мес. в первые 2 года, в последующем — 1 раз в год на протяжении 5 лет. Конечной точкой считалась смерть от сердечных причин.

**Результаты исследования:** доступны для последующего наблюдения были 124 больных. Помимо 3 случаев внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС) причиной летального исхода у 25 больных явилась прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), 22 пациента умерли от декомпенсации ХСН. Три пациента погибли от острой СН, развившейся в раннем послеоперационном периоде после проведения аортокоронарного шунтирования. Следующие факторы риска существенно влияли на 5-летнюю выживаемость: возраст 65 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 45,5%, конечно-систолический объем (КСО ЛЖ) — 81%, размеры левого предсердия — 4,45 см, количество участков нарушенной сократимости — 5, стенозирование проксимальной трети передней межжелудочковой ветви — 72,5%, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 6,5 мг/л. Относительно смерти от кардиальных причин имели значение следующие биохимические параметры: уровень креатинина — >98,65 мкмоль/л, предшественника мозгового натрийуретического пептида (ПМНУП) — >420,2 фмоль/мл, СРБ — >6,5 мг/л, холестерина липопротеидов низкой плотности — >4,33 ммоль/л. Наиболее эффективная модель регрессионного анализа включила ФВ ЛЖ 45,5% и уровень СРБ сыворотки крови 6,5 мг/л. Чувствительность ФВ ЛЖ 45,5% составила 89,7%, специфичность — 90,4%.