

Сравнительный анализ эффективности и безопасности никорандила при лечении пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с терапией β -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выполнить метаанализ данных непродолжительных исследований эффективности никорандила в сравнении с другими антиангинальными препаратами при стабильной стенокардии.

Материал и методы: отобрано 20 публикаций (сравнение с β -адреноблокаторами (БАБ), $n=6$; сравнение с нитратами пролонгированного действия (НПД), $n=6$; сравнение с блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК), $n=8$), содержащих данные проспективных контролируемых исследований, из баз данных MEDLINE, Кохрейновской библиотеки (the Cochrane Library) и Japana Centra Revuo Medicina. Длительность исследований в среднем составляла 5 нед. При анализе рассчитывали отношение шансов для дискретных данных и взвешенную разность средних для непрерывных данных.

Результаты исследования: по сравнению со стандартными антиангинальными препаратами никорандил не показал достоверных отличий в снижении количества приступов стенокардии в неделю (по сравнению с БАБ $-1,50$ [95% доверительный интервал (ДИ): $-4,09, 1,09$]; по сравнению с НПД $0,22$ [95% ДИ: $-1,22, 1,65$]; по сравнению с БМКК $-0,23$ [95% ДИ: $-1,37, 0,90$]). Не выявлено значимых различий по срокам наступления ишемии (общая продолжительность пробы с дозированной физической нагрузкой, время до наступления депрессии сегмента ST=1 мм, время до начала болевых ощущений). Несмотря на то, что общее количество нежелательных явлений было сходным при применении разных групп антиангинальных препаратов, антагонисты кальция значимо снижали частоту сердечных сокращений и кровяное давление, а никорандил не изменял эти показатели.

Заключение: результаты данного исследования указывают на то, что непродолжительная терапия никорандилом так же эффективна, как и стандартная антиангинальная терапия; никорандил может применяться как препарат первой линии у пациентов со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: никорандил, стабильная стенокардия, метаанализ, β -адреноблокатор, блокатор медленных кальциевых каналов, нитрат пролонгированного действия.

Для цитирования: Сравнительный анализ эффективности и безопасности никорандила при лечении пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с терапией β -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов (реферат). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;6:24–30.

ABSTRACT

Comparative analysis of nicorandil efficacy and safety in the treatment for patients with stable angina in comparison with therapy with β -blockers, long-acting nitrates, and slow calcium channels blockers (report)

Aim: to perform a meta-analysis of the nicorandil effectiveness short-term studies compared with other antianginal drugs in stable angina.

Materials and Methods: 20 publications were selected (in comparison with β -blockers (BAB), $n=6$; in comparison with long-acting nitrates (LAN), $n=6$; in comparison with slow calcium channels blockers (SCCB), $n=8$) containing prospective controlled studies data from MEDLINE, the Cochrane Library and Japana Centra Revuo Medicina databases. Studies duration averaged 5 weeks. When analyzing, odds ratios (ORs) for discrete data and weighted mean difference (WMD) for continuous data were calculated.

Results: compared with standard antianginal drugs, nicorandil showed no significant differences in reducing the strokes' number per week (compared with BAB -1.50 [95% of confidence interval (CI): $-4.09, 1.09$]; in comparison with LAN 0.22 [95% CI: $-1.22, 1.65$]; in comparison with SCCB -0.23 [95% CI: $-1.37, 0.90$]). Furthermore, there were no significant differences in terms of the ischemia onset (total duration of graduated exercise test (GET), the time before ST depression onset = 1 mm, the time before the pain onset). Despite the fact that the total number of adverse events was similar when using antianginal drugs different groups, calcium antagonists significantly reduced heart rate (HR) and blood pressure, and nicorandil did not change these indicators.

Conclusion: study results indicate that short-term therapy with nicorandil is as effective as standard antianginal therapy. Nicorandil can be used as a first-line drug in patients with stable angina.

Keywords: nicorandil, stable angina, meta-analysis, β -blocker, slow calcium channels blocker, long-acting nitrate.

For citation: Comparative analysis of nicorandil efficacy and safety in the treatment for patients with stable angina in comparison with therapy with β -blockers, long-acting nitrates, and slow calcium channels blockers (report). RMJ. Medical Review. 2019;6:24–30.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев стенокардии и других проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), от которых, согласно имеющимся данным, ежегодно умирают до 75 000 человек [1]. Кроме того, считается, что при стабильной стенокардии, на которую приходится около 60% от общего количества случаев стенокардии, повышается риск сердечной смерти в результате развития патологии в нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда и т. д. Следовательно, стабилизация симптомов стенокардии и предотвращение развития патологии на ранней стадии имеют большое значение не только для повышения качества жизни, но и для уменьшения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Никорандил обладает уникальным фармакологическим действием и широко применяется наряду с β -адреноблокаторами (БАБ) и блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК). Двойственный механизм его действия заключается в подавлении поступления Ca^{2+} в клетки из внеклеточного пространства благодаря повышению проницаемости мембран гладкомышечных клеток (ГМК) кровеносных сосудов для K^+ и донации оксида азота. Комбинированное воздействие обеспечивает вазодилатацию и антиангинальный эффект [2]. Эффект повышения проницаемости мембран ГМК для K^+ отличает никорандил от НПД (лекарств на основе органических нитратов) и БМКК. Кроме того, в многоцентровом исследовании IONA (The Impact of Nicorandil in Angina, Университет Глазго, Великобритания) доказано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной стенокардией, которые на протяжении в среднем 1,6 года принимали никорандил в комбинации со стандартными препаратами, т. е. находились на оптимальной медикаментозной терапии [3]. Эффективность применения БАБ, нитратов и БМКК при лечении стабильной стенокардии была показана результатами метаанализов и работами, например, Heindenreich et al. [4], Sculpher et al. [5]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной стенокардии, разработанным в Европе и США, БАБ являются препаратами первого выбора [6–9]. В то же время количество сравнительных клинических исследований эффективности никорандила в профилактике симптомов стенокардии и повышении переносимости физической нагрузки невелико, поэтому данный препарат позиционируют как вторую линию терапии. При этом в японских руководствах по ИБС отсутствует четкое описание применения никорандила при лечении стабильной стенокардии. По этой причине в рамках настоящего исследования систематически собраны исследовательские работы по лечению стенокардии. В качестве критериев эффективности использовали такие параметры, как профилактика симптомов стенокардии на сравнительно ранней стадии, повышение переносимости физической нагрузки. Было выполнено сравнение эффективности и безопасности никорандила и других стандартных препаратов при лечении стенокардии в течение непродолжительного периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы

При поиске литературы использовали информационные источники MEDLINE (1966 г. — февраль 2010 г.); Центральный Кохрейновский регистр контро-

лируемых исследований (2010, выпуск 2); журнал Игаку Тюо Дзасси (1983 г. — февраль 2010 г.). Соответствующие публикации выбирали путем систематического поиска ключевых слов и словосочетаний (стенокардия, ишемия миокарда, никорандил — в различном написании и комбинациях) в сравнительных исследованиях эффективности и безопасности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, в дополнение к поиску в электронных базах данных выполнен ручной поиск с использованием списков цитируемой литературы в найденных публикациях.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Были выбраны публикации, удовлетворяющие следующим условиям.

Дизайн исследования — проспективное сравнительное контролируемое исследование.

Объект исследования — пациенты с подтвержденной стабильной стенокардией или ИБС, у которых возникали приступы стенокардии напряжения. Под стабильной стенокардией понимали случаи, когда приступ стенокардии купировался применением нитрата короткого действия (НКД) и/или при пробе с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) выявлялась депрессия сегмента ST. При этом наличие или отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда не являлось критерием исключения.

Вмешательство — отдельный прием никорандила, БАБ, нитратов и БМКК; способ приема: перорально; период наблюдения: исследования, конечной точкой которых являлись профилактика симптомов стенокардии или повышение переносимости физической нагрузки с длительностью наблюдения не менее недели.

Язык — без ограничений.

Конечная точка и способ оценки

♦ Ввиду вероятности возникновения различий в параметрах ПДФН до и после приема лекарственных средств из времени выполнения физической нагрузки после приема лекарственного препарата в момент завершения исследования вычиталось время физической нагрузки до такого приема в начале исследования, и оценка проводилась с учетом полученной разности.

♦ Несмотря на вероятность возникновения различий в количестве приступов стенокардии в неделю, количестве использования НКД в неделю, ЧСС в состоянии покоя и САД, рассчитать разницу значений этих параметров до и после окончания исследования не удалось, поэтому было решено проводить оценку посредством значений этих параметров на момент окончания вмешательства.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЙ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Качество исследований в работах, являвшихся объектами анализа, оценивалось с использованием балльной системы Jadad et al. [10]. Максимальная оценка составляла 5 баллов; качество исследований с оценкой 3 и более баллов признавалось высоким, а качество исследований с оценкой 2 и менее — низким.

Для интеграции количества приступов стенокардии в неделю, количества использования НКД в неделю, ЧСС в состоянии покоя и САД использовался метод разности средних значений, т. к. они оценивались по общей шкале. В отношении параметров оценки ПДФН было сдела-

но заключение о невозможности оценки по общей шкале ввиду различий в объемах физической нагрузки, а также протоколов проведения проб с физической нагрузкой и других параметров в зависимости от исследований, поэтому интеграция была выполнена с использованием метода стандартизированной разности средних значений. При этом частота всех побочных эффектов и частота головной боли интегрировались посредством метода Мантеля — Хэнзеля. Относительно анализируемого исследования сначала оценивалась неоднородность результатов посредством Q-критерия, после чего в случаях, где неоднородность отвергалась, использовалась модель с фиксированными эффектами, а в случаях, где неоднородность не отвергалась и позволяла установить возможность слияния, — модель со случайными эффектами. В отношении количества приступов стенокардии в неделю, количества использования НКД в неделю, а также параметров оценки ПДФН, ЧСС в состоянии покоя и САД безопасность оценивалась на основе взвешенной разности средних (BPC) и ее 95% ДИ по каждому исследованию, а в отношении степени выраженности побочных эффектов — на основе ОШ и его 95% ДИ.

Анализ подгрупп ПДФН проводили с помощью стандартизированной разности средних значений, после чего оценивали BPC и ее 95% ДИ по каждому исследованию. Для анализа интеграции применялось программное обеспечение Cochrane Review Manager 5.0.17 (RevMan 5.0.17), а определение достоверной разницы выполнялось при уровне значимости α , равном 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА

По результатам поиска в MEDLINE было найдено 333 исследовательские работы, в Центральном Кохрейновском регистре контролируемых исследований — 111 исследовательских работ, а в журнале Игаку Тюо Дзасси — 565 исследовательских работ. После исключения одинаковых исследований и работ, которые находили при поиске в разных источниках данных, а также добавления 2 исследований и работ, найденных на основе ручного поиска, общее количество найденных исследований и работ составило 863. Из них была исключена 1 работа [11], которая повторялась, в то время как 20 работ соответствовали критериям использования. В 6 работах сопоставляемым препаратом был БАБ [12–17], еще в 6 работах — НПД [18–23], в оставшихся 8 работах — БМКК [24–31]. Восемь из 20 работ были на японском языке.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТ — ОБЪЕКТОВ АНАЛИЗА

Общее описание работ, ставших объектами анализа в настоящем исследовании, приведено в таблице 1. В работах, являющихся объектами анализа, диапазон количества участников исследований составил 11–246, в то время как доля исследований, где количество участников было менее 100 человек, составила 75%. Значительное количество исследований, посвященных действию никорандила, проводились в Японии. Кроме того, суточная доза никорандила в использованных работах составила 10–60 мг, что практически совпадает с аналогичным количеством, рекомендуемым к приему в Японии (15–30 мг/день). Период наблюдения составил 2–12 нед., при том что во многих исследовательских работах срав-

нивался клинический эффект в отношении стенокардии на протяжении нескольких недель.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И ОДНОРОДНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исходя из оценки, проводившейся по балльной системе Jadad et al. [10], из 20 работ, являющихся объектами анализа, 13 работ [12, 14–16, 19, 20, 22–24, 27–29, 31] характеризовались высоким качеством исследования, а 7 работ [13, 17, 18, 21, 25, 26, 30] — низким качеством (см. табл. 1). Из работ низкого качества в 4 публикациях [13, 18, 25, 30] описывались нерандомизированные и неслепые исследования, в 2 публикациях — нерандомизированное [26] и неслепое [17]. Кроме того, в 6 работах [13, 17, 21, 25, 26, 30] отсутствовало описание количества выбывших участников, причин выбытия и т. д. Количество участников в публикациях, принятых в настоящий анализ, было невелико, поэтому консолидации подверглись все исследования, включая работы с низким качеством исследования.

В рамках настоящего исследования статистическая неоднородность была подтверждена в отношении результатов анализа данных с минимальными показателями количества приступов стенокардии в неделю в сравнительных исследованиях с НПД и БМКК, а также продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента ST=1 мм в сравнительных исследованиях с БАБ. В отношении анализа остальных параметров оценки данные были статистически однородны.

СРАВНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА И БАБ

Изучению количества приступов стенокардии и количества использования НКД в неделю посвящена всего 1 работа [12]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: BPC -1,50 [95% ДИ: -4,09, 1,09]; количество использования НКД: BPC -1,05 [95% ДИ: -3,67, 1,57]).

Изучению ПДФН были посвящены 4 работы [13–16], межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: BPC -0,12 [95% ДИ: -0,45, 0,21]; продолжительность до момента депрессии сегмента ST=1 мм: BPC -0,10 [95% ДИ: -0,46, 0,25]; продолжительность до возникновения приступа стенокардии: BPC 0,17 [95% ДИ: -0,21, 0,55]). Анализ в подгруппах максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН не выявил различий для всех значений BPC по увеличению максимальной продолжительности физической нагрузки до и после вмешательства, продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента ST=1 мм и продолжительности физической нагрузки до момента возникновения приступа стенокардии. Существует вероятность того, что отсутствие различий во временных параметрах оценки ПДФН связано с малой выборкой ввиду незначительного количества подходящих сравнительных исследований никорандила и БАБ.

Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 2 работы [12, 16]; частоты встречаемости головной боли — 3 работы [12, 14, 16]; ЧСС в состоянии покоя — 3 работы [12, 16, 17]; САД — 2 работы [12, 16]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в частоте всех побочных явлений и САД (частота всех побочных явлений:

Таблица 1. Описание включенных в анализ исследований

Ссылка	Год публикации	Страна	Дизайн исследования	Средний возраст	Количество включенных пациентов, никорандил/контроль	Доза, мг: никорандил/контроль	Контрольный препарат (сравнения)	Продолжительность, нед.	Оценка по шкале Jadad
Сравнение с БАБ									
Murae et al. [12]	1982	Япония	РКИ	56,6–59,2	52/60	15–60/30–60	Пропранонол	3	5
Yamagami et al. [13]	1986	Япония	ККИ	53,0–54,7	7/15	НП	β-адреноблокатор	2–4	0
Hughes et al. [14]	1990	Великобритания	РКИ	61	19/18	20–40/100–200	Атенолол	6	4*
Meeter et al. [15]	1992	Нидерланды	РКИ	61–62	38/39	20–40/120–240	Пропранонол	6	4
Di Somma et al. [16]	1993	Италия	РКИ	54,4	10/10	20–40/200	Метопролол	6	3
Tomita et al. [17]	1994	Япония	ККИ	НП	10/10	15/60	Метопролол	2	2
Сравнение с НПД									
Mimura et al. [18]	1985	Япония	ККИ	60,5–64,4	35/25	15–30/40–48	ИСДН	4	1
Lai et al. [19]	1991	Италия	РКИ	47–70	18/18	НП	ИСМН	2	4
Doring_a [20]	1992	Германия	РКИ	62,9	63/63	40/40	ИСМН	8	5
Doring_b [20]	1992	Германия	РКИ	58,0–60,6	32/34	30–60/20–40	ИСДН	6	5
Falcon et al. [21]	1993	Италия	РКИ	57,7	21/20	20–40/80	ИСДН	6	2
Udaykumar et al. [22]	2003	Индия	РКИ	54,9	20/20	10–40/20–80	ИСМН	8	3
Zhu et al. [23]	2007	Китай	РКИ	55,1–56,6	123/123	15/40	ИСМН	2	4
Сравнение с БМКК									
Yamada et al. [24]	1982	Япония	РКИ	НП	60/62	15/30	Нифедипин	2	5
Kurogane et al. [25]	1987	Япония	ККИ	64,4	16/16	15/30	Нифедипин	4	0
Nakamura et al. [26]	1989	Япония	РКИ	59,4–60,4	17/17	30/90	Дилтиазем	>2	1
Sasaki et al. [27]	1992	Япония	РКИ	61–65	20/17	15/60	Дилтиазем	12	3
Ulvenstam et al. [28]	1992	Швеция	РКИ	62,2	29/29	20–40/40	Нифедипин	8	4
Guermontprez et al. [29]	1993	Франция	РКИ	60,1–60,7	60/63	20–40/180	Дилтиазем	12	4
Ohyama et al. [30]	1993	Япония	ККИ	НП	6/5	15/90	Дилтиазем	2	0
Исследовательская группа SWAN [31]	1999	Швейцария, Австрия	РКИ	62	57/64	20–40/5–10	Амлодипин	8	4

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ККИ — контролируемое клиническое исследование, ИСДН — изосорбида динитрат, ИСМН — изосорбида моонитрат, НП — не приведено. *Приведенные значения рассчитаны в соответствии с методами, описанными в источнике № 11.

ОШ 1,13 [95% ДИ: 0,46, 2,77]; САД: ВРС 2,90 [95% ДИ: -6,75, 12,54)]. При использовании никорандила наблюдалась более высокая частота головной боли (ОШ 8,14 [95% ДИ: 2,56, 25,89]), а при БАБ — достоверное снижение ЧСС (ВРС 8,09 [95% ДИ: 3,20; 12,98]). Значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений не было.

Сравнение никорандила и НПД

Изучению количества приступов стенокардии в неделю были посвящены 4 работы [18, 20, 22, 23], количества использования НКД — 2 работы [18, 23]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: ВРС 0,22 [95% ДИ: -1,22, 1,65]; количество использования НКД: ВРС 0,04 [95% ДИ: -0,88, 0,95]).

Изучению ПДФН были посвящены 5 работ [19–23], причем межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: ВРС 0,15 [95% ДИ: -0,03, 0,32]; продолжительность до момента депрессии сегмента ST=1 мм: ВРС -0,02 [95% ДИ: -0,19, 0,16]; продолжительность до возникновения приступа: ВРС 0,17 [95% ДИ: -0,06, 0,39]). Ввиду отсутствия исследований с описанием максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН для НПД анализ подгрупп провести не удалось.

Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 3 работы [18, 22, 23]; частоты встречаемости головной боли — 4 работы [18, 20, 22, 23]; ЧСС в состоянии покоя — 3 работы [19, 20, 23]; САД — 3 работы [19, 20, 23]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в побоч-

ных явлениях (частота всех побочных явлений: ОШ 0,82 [95% ДИ: 0,46, 1,47]; частота встречаемости головной боли: ОШ 1,04 [95% ДИ: 0,68, 1,58]; частота сердечных сокращений: ВРС -0,17 [95% ДИ: -1,88, 1,55]; САД: ВРС -0,98 [95% ДИ: -3,67, 1,71]). При этом не отмечалось значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений.

СРАВНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА И БМКК

Изучению количества приступов стенокардии в неделю были посвящены 6 работ [24–28, 31], количества использования НКД — 5 работ [24, 25, 27, 29, 31]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: ВРС -0,23 [95% ДИ: -1,37, 0,90]; количество использования НКД: ВРС -0,18 [95% ДИ: -0,36, 0,01]).

Изучению ПДФН были посвящены 6 работ [25, 26, 28–31], межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: ВРС 0,01 [95% ДИ: -0,20, 0,23]; продолжительность до момента депрессии сегмента ST=1 мм: ВРС 0,06 [95% ДИ: -0,16, 0,29]; продолжительность до возникновения приступа: ВРС -0,01 [95% ДИ: -0,25, 0,23]). Анализ в подгруппах максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН не выявил различий для всех значений ВРС по увеличению максимальной продолжительности физической нагрузки до и после вмешательства, продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента ST=1 мм и продолжительности физической нагрузки до момента возникновения приступа стенокардии.

Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 4 работы [24, 28, 29, 31]; частоты встречаемости головной боли — 4 работы [24, 28, 29, 31]; ЧСС в состоянии покоя — 5 работ [24–28]; САД — 4 работы [24, 25, 27, 28]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в частоте всех побочных явлений и ЧСС (частота всех побочных эффектов: ОШ 1,01 [95% ДИ: 0,76, 1,33]; ЧСС: ВРС 0,22 [95% ДИ: -3,33, 3,76]). При терапии никорандилом наблюдалась более высокая частота встречаемости головной боли (ОШ 2,18 [95% ДИ: 1,13, 4,20]), а при терапии БМКК — достоверное снижение САД (ВРС 8,64 [95% ДИ: 3,28, 13,99]). Значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполненный метаанализ не показал достоверных отличий в эффективности и безопасности применения никорандила в сравнении со стандартными препаратами при лечении стабильной стенокардии. Тем не менее в отношении этих результатов возникает вопрос достаточности статистической мощности. По этой причине показатели эффективности, описанные в ранее выполненных исследованиях с использованием стандартных препаратов для лечения стенокардии в сравнении с плацебо, использовались в качестве реперных значений. В отношении результатов профилактики приступов стенокардии было принято, что если среднее количество приступов стенокардии до лечения составляло около 10 р./нед., то разница по этому показателю

после приема препарата, равная 2 р./нед., будет считаться клинически значимой. А в отношении результата повышения переносимости физической нагрузки было принято, что если средняя максимальная продолжительность физической нагрузки до лечения составляла около 7 мин, то разница по этому показателю после приема препарата, равная 1 мин, будет считаться клинически значимой.

На основе полученных значений разницы была вычислена статистическая мощность. Для сравнения никорандила и нитратов, а также никорандила и БМКК в отношении профилактики приступов стенокардии статистическая мощность составила примерно 89% в обоих случаях. Для ПДФН статистическая мощность для первых двух групп препаратов составила около 96%, а для вторых двух групп — 86%. Таким образом, значение мощности в каждом случае составило не менее 80%, что является достаточным объемом для получения доказательств в пользу отсутствия разницы по каждому параметру оценки эффективности. С другой стороны, по результатам сравнения никорандила и БАБ мощность оказалась сравнительно низкой, составив примерно 24% для профилактики приступов стенокардии и около 51% для ПДФН. Таким образом, существует вероятность того, что отсутствие различий во временных параметрах оценки ПДФН относительно времени от момента приема препарата связано с малой выборкой ввиду незначительного количества подходящих сравнительных исследований никорандила и БАБ. Поэтому в дальнейшем желательно выполнить анализ с использованием большего количества данных.

Кроме того, в анализ, проводившийся в рамках настоящего исследования, включали публикации с низкой оценкой качества исследования при интеграции. Это вызвано тем, что, несмотря на систематический сбор публикаций, не удалось достичь масштабного увеличения количества выборки. Тем не менее даже при проведении анализа на чувствительность и выполнении метаанализа только на основе работ высокого качества результаты получились бы аналогичными приведенным здесь.

В настоящей работе проведен анализ отдельных подгрупп максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН, где препаратами сравнения были БАБ и БМКК. Значение T_{max} для фармакокинетических параметров никорандила составляет 0,63 ч (0,33–2 ч) [32]. Согласно результатам исследований, время максимальных значений концентрации рассматриваемых препаратов в крови составляет 1–2 ч. В результате при сравнении никорандила с БАБ и БМКК достоверная разница не была подтверждена как для максимальных, так и для минимальных значений, т. е. никорандил, несмотря на короткий период полураспада, демонстрирует отсутствие суточных изменений в результатах ПДФН после нескольких недель от начала приема, что позволяет предположить наличие устойчивого сосудорасширяющего эффекта никорандила [33]. Кроме того, в отличие от НПД, к никорандилу не вырабатывается толерантность [34], он не требует перерывов в применении. Таким образом, клинический эффект никорандила не зависит от режима приема. Аналогично стандартным препаратам для лечения стенокардии повышение приверженности приему никорандила считается важным фактором для профилактики приступов стенокардии и повышения переносимости физической нагрузки.

В ходе настоящего исследования установлена статистическая неоднородность результатов анализа в подгруппах по количеству приступов стенокардии в неделю при сравнении с НПД и БМКК, а также продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента ST=1 мм при сравнении с БАБ. Что касается результатов сравнения безопасности применения никорандила и применения стандартных препаратов, то по результатам метаанализа частота побочных эффектов в группах не отличалась. Тем не менее если рассматривать их структуру, то по сравнению с никорандилом БАБ достоверно снижали ЧСС, а БМКК значимо снижали САД. Таким образом, учитывая высокую коронарную специфичность никорандила и отсутствие его влияния на сократимость и проводимость миокарда, можно полагать, что он слабо влияет на ЧСС и САД [34, 35].

Более того, по результатам анализа только при приеме БМКК на основе дигидропиридина (нифедипин, амлодипин), которые, как считается, отличаются высокой сосудистой избирательностью, зафиксировано явное снижение САД (ВРС 10,63 [95% ДИ: 3,53, 17,74]). Во многих используемых публикациях применялись БМКК на основе дигидропиридина, что могло значительно повлиять на САД. Также особую осторожность нужно соблюдать при приеме БМКК пациентами с высоким риском падения АД.

В то же время установлен повышенный риск возникновения головной боли при приеме никорандила в сравнении с приемом БАБ и БМКК. Существует большое количество неясных моментов, касающихся механизма проявления головной боли, однако ранее было показа-

но, что здесь участвует механизм донации оксида азота, что также подтверждается результатами настоящего исследования, которые показали отсутствие достоверной разницы в сравнении никорандила с НПД. Тем не менее исходом головной боли, вызванной никорандилом, в большинстве случаев было улучшение состояния после прекращения приема препарата или уменьшения его дозы, в то время как риск ухудшения симптомов оказался низким — 0,3%. Более того, существуют данные, согласно которым в 70% случаев срок, предшествующий проявлению головной боли, составляет не более 2 дней от начала приема препарата [36], поэтому головную боль можно считать достаточно контролируемым побочным явлением при внимательном наблюдении за пациентом на начальном этапе приема препарата.

Несмотря на некоторые различия между пациентами, степени тяжести стенокардии и другими параметрами, сопоставление предыдущих длительных сравнительных исследований пациентов со стабильной стенокардией при использовании никорандила и стандартных препаратов показывает, что никорандил достоверно снижает относительный риск достижения комбинированных конечных точек сердечно-сосудистых осложнений (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, внеплановая госпитализация из-за боли в груди) даже у пациентов, которые находились на оптимальной медикаментозной терапии в исследовании IONA (относительный риск (ОР) 0,83 [95% ДИ: 0,72, 0,97]) [3]. Это позволяет предположить положительное влияние на течение заболевания



Кординик®
никорандил

Европейский
стандарт
здоровья

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

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




ПИК-ФАРМА
www.nicorandil.ru



Реклама

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств В;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

специфического для никорандила механизма повышения проницаемости клеточных мембран для K^+ . В частности, предполагается что кардиопротективное действие в отношении ишемической гибели клеток сердечной мышцы происходит за счет открытия митохондриальных K^+ -каналов ($mitoK^+$), что обеспечивает снижение риска инфаркта миокарда, аритмии и смерти от ИБС [37]. В настоящее время данный механизм рассматривается как механизм фармакологического прекондиционирования.

Вместе с тем исследование ASIST (The Atenolol Silent Ischemia Study) показало, что БАБ могут снижать риск комбинированной конечной точки (смерть от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация из-за нестабильной стенокардии; жизнеугрожающие тахикардия или фибрилляция желудочков с успешной реанимацией; ухудшение стенокардии и реваскуляризация) (ОР 0,44 [95% ДИ: 0,26, 0,75]). Однако на этот результат оказал влияние такой компонент, как ухудшение стенокардии — при исключении данного события из комбинированной конечной точки достоверность различий не была подтверждена [38]. Кроме того, исследование ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) не показало влияния БМКК на риск смерти от любых причин и риск сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, трудно поддающаяся лечению стенокардия, выраженная сердечная недостаточность; ишемический инсульт с остаточными травмами и периферическая реваскуляризация) (ОР 0,97 [95% ДИ: 0,88, 1,07]) [39]. Что касается НПД, то отсутствие результатов длительных сравнительных исследований с использованием плацебо указывает на то, что их влияние на исходы не имеют доказательств. Иными словами, в исследовании IONA никорандил демонстрирует продолжительную эффективность, а результаты данного анализа позволяют предположить, что он не уступает прочим стандартным препаратам для лечения стенокардии даже при непродолжительном применении, тем самым позволяя рассчитывать на его внедрение в качестве одного из стандартных препаратов первой линии терапии стабильной стенокардии.

Таким образом, результаты данного систематического обзора и метаанализа, выполненного по данным опубликованных исследований, показали схожую эффективность и безопасность применения никорандила при непродолжительном лечении стабильной стенокардии в сравнении с БАБ, БМКК и НПД. Это позволяет рассчитывать на определенные преимущества применения никорандила в будущем.

Реферат подготовлен редакцией «PMЖ» по материалам статьи: Hanai Y., Mita M., Hishinuma S., Shoji M. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β -blockers, nitrates and calcium antagonists. *Yakugaku Zasshi*. 2010;130(11):1549–1563.

Литература

1. Ministry of Health, Labour and Welfare. (Electronic resource). URL: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/index.html> (access date: 12.04.2010) (in Jap.).
2. Goldschmidt M., Landzberg B.R., Frishman W.H., Clin J. Pharmacol. 1996;36:559–572.
3. IONA Study Group. Lancet. 2002;359:1269–1275.
4. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA. 1999;281:1927–1936.
5. Sculpher M.J., Petticrew M., Kelland J.L. et al. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. Health Technol Assess. 1998;2(10):1–176.
6. The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (Electronic resource). URL: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1044991838085StableAnginaNewFigs.pdf> (access date: 20.09.2010).
7. Fraker T.D. Jr., Fihn S.D., Gibbons R.J. et al. Chronic Angina Focused Update 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation. 2007;116:2762–2772.
8. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2006;27:1341–1381.
9. Management of Stable Angina: A National Clinical Guideline. Ed. by Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, Edinburgh; 2007.
10. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1–12.
11. Raftery E.B., Lahiri A., Hughes L.O. et al. A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. Eur Heart J. 1993;14:35–39.
12. Murao S., Kimura E., Sakuma A., Uchida Y. Clinical effects of nicorandil on angina pectoris—a double blind trial in comparison with propranolol. Rinsho-Yakuri. 1982;13:311–326 (in Japan.).
13. Yamagami T., Akagami H., Maeda Y. et al. Current Therapy. 1986;4:113–129.
14. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A., Raftery E.B., Am. J. Cardiol. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. 1990;66:679–682.
15. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G. et al. J Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(3): S59–S66.
16. Di Somma S., Liguori V., Pettito M. et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. Cardiovasc Drugs Ther. 1993;7:119–123.
17. Tomita F., Kohya T., Kaji T. et al. Therapeutic Reserch. 1994;15:1437–1439.
18. Mimura G., Irei M., Kinjo K. et al. Jpn. Pharmacol. Ther. 1985;13:4203–4216.
19. Lai C., Onnis E., Solinas R. et al. Cardiologia. 1991;36:703–711.
20. Doring G. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(3): S74–S81.
21. Falcone C., Auguadro C., Chioffi M. et al. Eur Heart J. 1993;14:376.
22. Udaykumar P., Adhikari P., Periera P. JIACM. 2003;4:205–209.
23. Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. et al. Circ J. 2007;71:826–833.
24. Yamada K., Takezawa H., Toyama S. et al. Jpn J Clin Exp Med. 1982;59:2079–2089.
25. Kurogane H., Minamiji K., Hamamori Y. et al. Jpn J Med Pharm Sci. 1987;17:721–730.
26. Nakamura Y., Kato S., Handa S., Ogawa S. Therapeutic Reserch. 1989;10:1331–1337.
27. Sasaki J., Saeki Y., Kawasaki K. et al. Cardiovasc. Drugs Ther. 1992;6:471–474.
28. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(3): S67–S73.
29. Gueronprez J.L., Blin P., Peterlongo F. Eur Heart J. 1993;14:30–34.
30. Ohyama Y., Nihei T., Miyata T. et al. Therapeutic Reserch. 1993;14:857–861.
31. The SWAN Study Group. J Clin Basic Cardiol. 1999;2:213–217.
32. Frydman A. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(3): S34–S44.
33. Rajaratnam R., Brieger D.B., Hawkins R., Freedman S.B. Am J Cardiol. 1999;83:1120–1124.
34. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Drugs. 1992;44:625–655.
35. Uchida Y. Jpn J Med Pharm Sci. 1978;8:1705–1716.
36. Nogi S., Nishiyama T., Akabane F. et al. Pharma Medica. 2003;21:163–168.
37. Kato T., Noda K., Jpn. J. Electrocardiol. 2006;26:47–55.
38. Pepine C.J., Cohn P.F., Deedwania P.C. et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation. 1994;90(2):762–768.
39. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet. 2004;364:849–857.