

ОЦЕНКА АНТИИШЕМИЧЕСКОГО И АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЭФФЕКТОВ НИКОРАНДИЛА С ПОМОЩЬЮ НАГРУЗОЧНЫХ ТЕСТОВ НА ТРЕДМИЛЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ КВАЗАР

Воронина В. П., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. от имени участников исследования КВАЗАР

Цель. В рамках исследования КВАЗАР оценить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии никорандилом с помощью проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое, проводимое в 2-х параллельных группах многоцентровое исследование. Включено 120 пациентов, все пациенты получали метопролола тартрат в дозе 50 мг 2 раза/сут. После рандомизации пациентам основной группы к лечению добавляли никорандил (Н) 10 мг 2 раза/сут., через 2 нед. дозу увеличивали до 20 мг 2 раза/сут., пациенты контрольной группы принимали плацебо (П), продолжительность исследования составила 6 нед. Для оценки эффективности лечения Н в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. использовали ПДФН на тредмиле, проведенные на визите рандомизации (В0) и через 6 нед. терапии (В6).

Результаты. Прием Н через 6 нед. сопровождался статистически значимым увеличением времени до начала приступа стенокардии ($p < 0,0001$), времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($p < 0,005$) и времени до развития приступа стенокардии средней интенсивности ($p < 0,005$). В группе пациентов, принимающих П, увеличился только показатель переносимости пробы до начала приступа стенокардии ($p < 0,01$), при этом показатели продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм и до развития приступа стенокардии средней интенсивности статистически значимо не изменились. В подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST на фоне приема препарата Н непосредственно перед очередным назначением отмечен существенный прирост продолжительности ПДФН до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), что подтверждает антиишемическое действие никорандила в течение суток при двукратном режиме дозирования.

Заключение. Никорандил статистически значимо увеличивал показатели переносимости физической нагрузки у больных ХИБС со стабильной стенокардией напряжения. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила, назначаемого по 10-20 мг x 2 раза в день, как эффективного, хорошо переносимого антиангинального препарата второй линии терапии для лечения пациентов с ХИБС со стабильной стенокардией напряжения.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 97–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-97-103>

Ключевые слова: пробы с дозированной нагрузкой, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, никорандил, антиангинальный эффект, антиишемический эффект

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва, Россия.

Воронина В.П.* — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакологии, Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакологии, Кутишенко Н.П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакологии, Деев А.Д. — к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики.

Список участников исследования КВАЗАР: Оганов Р.Г. — научный руководитель, Беленков Ю.Н. — научный руководитель, Карпов Ю.А. — научный руководитель, Марцевич С.Ю. — научный координатор.

Андрееенко Е.Ю., Воронина В.П., Глечан А.М., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Мясников Р.П., Павлунина Т.О., Толпыгина С.Н., Сидоренко Б.А., Бугримова М.А., Иосава И.К., Прошлякова И.В., Червякова О.Г., Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Барт Б.Я., Михайлусова М.П., Рунихина Н.К., Глезер М.Г., Новикова М.В., Привалова Е.В., Данилгородская Б.А., Железны Е.А., Жукова А.В., Морозова Т.В., Вартанова О.А., Дурнецова О.С., Соболева Г.Н., Карпова И.Е. (Москва); Поздняков Ю.М., Белоносова С.В., Уринский А.М. (Московская область, г. Жуковский); Гинзбург М.Л. (Московская область, г. Люберцы); Нифонтов Е.М., Бутото М.И., Бородзюла М.Э., Березина А.В., Черепихина А.Д., Шихалиев Д.Р. (Санкт-Петербург); Дупляков Д.В., Соснова Ю.Г. (Самара).

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

ХИБС — хронической ишемической болезни сердца, ПДФН — проба с дозированной физической нагрузкой, СН — стенокардия напряжения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НКД — нитраты короткого действия, НТГ — нитроглицерин, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 09.02.2017

Рецензия получена 13.02.2017

Принята к публикации 20.02.2017

ASSESSMENT OF ANTIISCHEMIC AND ANTIANGINAL EFFECTS OF NICORANDIL BY TREADMILL TEST, UNDER THE FRAMEWORK OF KVAZAR STUDY

Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. on behalf of the KVAZAR study workgroup

Aim. Under the framework of KVAZAR study, to assess antianginal and antiischemic effects of nicorandil therapy with exercise test on treadmill in chronic coronary heart disease patients (CCHD) with stable angina.

Material and methods. Randomized, double blind, placebo-control study, conducted in 2 parallel groups, multicenter. Totally, 120 patients included, all were taking metoprolol tartrate 50 mg b.i.d. After randomization, main group was added nicorandil 10 mg b.i.d., in 2 weeks the dosage was increased to 20 mg b.i.d., control took placebo. Duration of the study 6 weeks. For the evaluation of efficacy of nicorandil therapy 10-20 mg b.i.d., exercise test was used, done at randomization visit (V0) and in 6 weeks (V6).

Results. Intake of nicorandil, in 6 weeks was followed by a significant increase of the time before the onset of angina ($p < 0,0001$), time to ST depression appearance for 1 mm ($p < 0,005$) and time for angina attack of moderate severity development ($p < 0,005$). In

placebo group, only the angina onset tolerance parameter improved ($p < 0,01$), but duration of exercise test and time for ST depression 1 mm did not change significantly. In the subgroup of patients having ischemic ECG changes during exercise test, it was showed significant increase of these changes in nicorandil vs placebo ($p < 0,05$); which confirms the anti-ischemic action of nicorandil during the day in double dosing regimen.

Conclusion. Nicorandil did statistically significantly improve the parameters of exercise tolerance in CCHD patients with stable angina. The results of the study make it to conclude on the additional and clinically significant impact of the drug 10-20 mg b.i.d. as an effective antianginal medication of second-line therapy for treatment of patients with CCHD with stable angina.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 97–103

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-97-103>

Key words: exercise tests, ischemic heart disease, stable angina, nicorandil, antianginal effect, antiischemic effect.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Стенокардия напряжения является наиболее типичным проявлением хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), которая занимает первые позиции в структуре смертности в мире в целом, а также в большинстве экономически развитых стран [1, 2]. Основной целью при выборе медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению стенокардии напряжения (СН) является улучшение прогноза, т.е. снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Основными терапевтическими подходами к лечению пациентов со стабильной СН остаются изменение образа жизни и назначение медикаментозной терапии [3]. Доказано, что у пациентов с ХИБС антиагреганты, липидснижающие препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента позволяют снизить риск смерти и нефатального инфаркта миокарда. Назначение пациентам со стабильной СН антиангинальных препаратов, в свою очередь, позволяет уменьшить выраженность симптомов стенокардии, повысить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни [1].

Одним из таких препаратов является никорандил, который хорошо зарекомендовал себя не только как антиангинальный препарат, но также как препарат, способный положительно влиять на прогноз ХИБС [4, 5]. В настоящее время этот препарат нашел широкое применение в качестве средства второй линии для лечения стабильной СН в большинстве стран Юго-Восточной Азии и в ряде европейских стран [6]. В нашей стране никорандил был зарегистрирован только в 2009г, он производится по оригинальной технологии отечественной компанией ПИК-ФАРМА. Необходимо отметить, что опыт применения никорандила у наших врачей не очень широкий. Возможно, это связано с отсутствием результатов крупных клинических исследований по изучению эффективности никорандила в российской популяции пациентов.

Исследование КВАЗАР было проведено с целью изучения влияния никорандила на клинические проявления болезни, а также на переносимость проводимой терапии при его добавлении к стандартной терапии у больных стабильной ХИБС. Результаты проведенного исследования на российской популяции пациентов еще раз продемонстрировали наличие у никорандила описанного в зарубежных публикациях отчетливого антиангинального действия [6, 7]. Добавляемый к стандартной терапии стабильной ХИБС никорандил существенно повышал ее эффективность, улучшал качество жизни пациентов [8, 9]. Кроме стандартных методов оценки эффективности терапии, в исследовании КВАЗАР был применен современный

метод, позволяющий изучить антиангинальный и антиишемический эффекты препарата: проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле, позволяющая объективно оценить переносимость пациентами физической нагрузки и возникающую во время ее проведения ишемию миокарда.

Цель данной работы: оценить антиангинальный и антиишемический эффекты терапии никорандилом с помощью ПДФН на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР.

Материал и методы

Дизайн исследования: многоцентровое двойное слепое, рандомизированное, проводимое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование. Протокол исследования был одобрен Центральным этическим комитетом Минздрава РФ, каждый пациент давал в письменной форме информированное согласие.

Для участия в исследовании КВАЗАР были отобраны пациенты с диагнозом ХИБС и стабильной СН II и III функционального класса (в соответствии с Канадской классификацией кардиологов). Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) было доказано по крайней мере одним из следующих признаков: перенесенным ранее инфарктом миокарда (более 3 мес. от начала исследования); данными коронароангиографии, выявившей стеноз не менее 50% по крайней мере в 1 основной коронарной артерии; проведенным ранее чрескожным коронарным вмешательством (не менее, чем за 6 мес. перед началом исследования); проведенной операцией аорто-коронарного шунтирования (не менее, чем за 3 мес. перед началом исследования); положительными результатами сцинтиграфии, демонстрирующими индуцированную нагрузкой обратимую ишемию миокарда (развитие транзиторного перфузионного дефекта); положительными результатами стресс-эхокардиографии, демонстрировавшими нарушение движения стенок миокарда при отсутствии нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке.

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом, тяжелой сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, с известными данными о стенозе основного ствола левой коронарной артерии более 50%, с электронным стимулятором сердца или имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, с запланированными процедурами чрескожного коронарного вмешательства или операции

аорто-коронарного шунтирования в период проведения исследования; больные с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями или имевшие противопоказания к применению никорандила и бета-адреноблокаторов. Также пациенты не должны были иметь никаких противопоказаний к поведению ПДФН на тредмиле. Обязательным условием включения пациента в исследование были положительный результат ПДФН (наличие лимитирующей СН, представленной в виде приступа стенокардии средней интенсивности, который обычно заставляет пациента прекратить или снизить интенсивность физической нагрузки) и хорошая воспроизводимость ПДФН на визитах скрининга (В-1) и рандомизации (В0) (рис. 1).

Более подробно дизайн и протокол исследования представлены в предыдущей публикации [8]. Исследование состояло из двух частей: контрольного периода (10-14 дней) и периода лечения (6 нед.). Во время контрольного периода пациенты принимали метопролола тартрат 50 мг x 2 раза/сут., заполняли дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина (НТГ), все другие антиангинальные препараты отменялись. Во время контрольного периода выполнялись как минимум две ПДФН на тредмиле. Если они были воспроизводимы (общая продолжительность обеих проб различалась не более чем на 1 мин или 20%), проводилась рандомизация пациентов либо в основную группу (прием никорандила по 10 мг 2 раза/сут. первые две недели с обязательным увеличением дозы препарата до 20 мг 2 раза/сут. в течение следующих четырех недель), либо в контрольную группу (прием плацебо 2 раза/сут.). Рандомизация осуществлялась централизованно путем телефонного звонка независимому оператору, пациенты были распределены в две группы в соотношении 1:1. Во время всего периода лечения пациенты продолжали принимать метопролола тартрат 50 мг x 2 раза/сут. и вести дневники, в которых отмечали приступы стенокардии и дополнительный прием НТГ. В конце периода лечения (В6) для оценки эффективности терапии выполнялись две ПДФН на тредмиле: непосредственно перед очередным приемом препаратов при минимальной активности препарата (никорандила либо плацебо) и на максимуме действия, т.е. через 1-1,5 часа после приема метопролола тартрата и никорандила либо плацебо.

На каждом визите проверялось клиническое состояние пациентов, анализировалась информация, отраженная в дневниках (кратность приступов стенокардии и дополнительного приема нитратов короткого действия (НКД) в неделю), оценивались нежелательные явления, а также проводился контроль приверженности пациентов назначенному лечению.



Рис. 1. Схема исследования.

ПДФН проводилась по протоколу Брюса, предусматривающему увеличение нагрузки каждые 3 мин. При проведении каждого теста регистрировали следующие показатели: исходные показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС на максимуме нагрузки, продолжительность ПДФН до развития приступа СН (Т1), продолжительность ПДФН до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм (Т=1,0) и общую продолжительность ПДФН (Т2).

Статистическая обработка результатов. Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовались стандартные методы описательной статистики, при нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и ошибки или стандартного отклонения, при распределении, отличном от нормального — в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25;75]). Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Критериями эффективности терапии считались: увеличение продолжительности ПДФН на тредмиле (В6) по сравнению с ПДФН (В0), уменьшение частоты приступов стенокардии и уменьшение потребности в дополнительном приеме НТГ.

Результаты

Как уже было представлено ранее, в исследование было отобрано и включено в соответствии с протоколом 120 пациентов: 88 мужчин и 32 женщины, после рандомизации в группу лечения препаратом никорандил были распределены 61 человек (43 мужчины и 18 женщин), а в группу плацебо — 59 (45 мужчин и 14 женщин). Завершили исследование в соответствии с протоколом 114 человек. Исходно группы пациентов, получавшие никорандил или плацебо, по своим основным демографическим и клиническим показателям были сопоставимы [8, 9]. Также

Таблица 1
Результаты рандомизации пациентов
в группы сравнения по основным
клинико-функциональным показателям (M±m)

Основные данные	Группа (n=120)		
	Никорандил	Плацебо	p
САД (исх), мм рт.ст.	128,8±1,7	128,0±1,8	0,95
ДАД (исх), мм рт.ст.	79,7±1,2	80,9±1,2	0,99
ЧСС (исх), в мин	66,2±1,7	69,6±1,7	0,02
САД (мах), мм рт.ст.	157,9±2,7	155,2±2,7	0,39
ДАД (мах), мм рт.ст.	85,2±1,2	86,2±1,2	0,20
ЧСС (мах), в мин	112,4±2,1	113,2±2,1	0,22
T1, сек	255,7±13,8	274,6±14,3	0,34
T=1,0, сек	273,4±17,4	294,9±19,6	0,30
T2, сек	291,3±13,5	312,1±13,9	0,29

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, T=1,0 — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности.

Таблица 2
Основные показатели переносимости пробы
с дозированной физической нагрузкой (сек) (M±σ)

		Визит (n=114)		
		В0	В6	p
T1	Никорандил	265,82±109,47	304,73±116,71	p<0,0001
	Плацебо	285,27±110,05	315,56±114,98	p<0,01
T=1,0	Никорандил	293,62±100,76	319,80±117,26	p<0,005
	Плацебо	319,05±109,81	325,85±115,66	p=0,34
T2	Никорандил	307,51±101,81	333,82±118,43	p<0,005
	Плацебо	327,53±105,26	342,96±110,02	p=0,18

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, T=1,0 — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности или критериев прекращения ПДФН.

сопоставимы были обе группы пациентов при рандомизации и по показателям ПДФН (табл. 1).

Результаты ПДФН, проведенных на визитах В-1 и В0 для всех рандомизированных пациентов в соответствии с условиями протокола, были воспроизводимыми: продолжительность обеих проб до появления приступа СН средней интенсивности (T2, сек) не различалась более, чем на 1 мин или на 20% ($\Delta Me=12,0 [0,0; 25,0]$ сек).

С целью оценки эффективности лечения никорандилом в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. оценивались результаты ПДФН, проведенные на визите рандомизации (В0) и на заключительном визите через 6 недель терапии (В6). Основные временные показатели переносимости ПДФН, в том числе продолжительность ПДФН до развития приступа СН средней интенсивности или до появления критериев прекращения ПДФН (T2) представлены в таблице 2.

Прием препарата никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии метопролола тартратом через 6 нед. сопровождался статистически

значимым увеличением таких показателей, как времени до начала приступа СН ($p<0,0001$), времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($p<0,005$) и времени до развития приступа СН средней интенсивности ($p<0,005$) при минимальной активности препарата перед его очередным назначением, что подтверждает антиангинальный эффект препарата. В группе пациентов, принимающих плацебо, увеличился только временной показатель переносимости пробы до начала приступа СН ($p<0,01$), при этом, показатели продолжительности нагрузки до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм и до развития приступа СН средней интенсивности статистически значимо не изменились.

При индивидуальном анализе оценке показателей T1 и T2 на визите В6 в сравнении с исходными данными визита В0, существенных различий между основной и контрольной группами в конце исследования не наблюдалось. В подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST, на фоне приема препарата никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. по показателю T=1,0 отмечался статистически значимый прирост переносимости нагрузки до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p<0,05$) при его минимальной активности непосредственно перед очередным назначением на визите В6. Это указывало на пролонгированное антиишемическое действие препарата никорандила через 12 часов после приема, несмотря на относительно малый период полуэлиминации никорандила — около 1 ч [10]. В подгруппе пациентов, принимавших плацебо, продолжительность ПДФН до достижения депрессии сегмента ST=1,0 мм, наоборот, уменьшилась.

Дополнительными показателями эффективности, оцениваемыми за 6-недельный период лечения, были показатели ПДФН, выполненной перед очередным назначением препарата (никорандила или плацебо и во время максимума действия, т.е. через 1-1,5 часа после приема (табл. 3). Переносимость ПДФН, проведенной через 1-1,5 часа после приема 50 мг метопролола тартрата и 20 мг никорандила или плацебо увеличилась в сравнении с исходными показателями: статистически достоверно увеличились показатели T1, T2 и T=1,0 как в основной, так и в контрольной группах, значимых отличий между группами не было. Возможно, что на отсутствие этих межгрупповых различий оказал влияние эффект ишемического preconditionирования в группе плацебо, явившийся результатом первой ПДФН выполненной за 1-1,5 ч до повторной ПДФН.

Обсуждение

В настоящее время в лечении стабильной ХИБС довольно широко используются различные проце-



Кординик[®]
никорандил

Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство

Таблица 3

Основные показатели переносимости пробы
с дозированной физической нагрузкой до и после
приема исследуемого препарата на визите В6 (сек)

		Визит (n=114)		
		В6 до приема	В6 после приема	P
T1	Никорандил	304,73±116,71	346,31±140,33	p<0,001
	Плацебо	315,56±114,98	345,35±126,15	p<0,01
T=1,0	Никорандил	319,80±117,26	354,02±133,06	p<0,001
	Плацебо	325,85±115,66	361,51±127,08	p<0,001
T2	Никорандил	333,82±118,43	370,02±133,32	p<0,001
	Плацебо	342,96±110,02	375,33±120,29	p<0,001

Примечание: T1 — время до начала приступа стенокардии, TST=1,0 мм — время до депрессии 1,0 мм, T2 — время до развития приступа стенокардии средней интенсивности или критериев прекращения ПДФН.

дуры по ревазуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы ведения пациентов со стабильной СН по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости в отношении влияния на отдаленный прогноз [11, 12]. Не вызывает сомнений, что терапевтические и хирургические подходы не должны рассматриваться альтернативно: у пациентов, прошедших через процедуры ревазуляризации миокарда, могут сохраняться симптомы стенокардии и такие пациенты продолжают нуждаться в назначении антиангинальных препаратов. Для устранения симптомов заболевания применяются антиангинальные препараты 1-ой и 2-ой линии, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели, что проявляется уменьшением ЧСС, вазодилатацией или сочетанием этих эффектов. Одним из таких препаратов является никорандил. Никорандил достаточно давно вошел в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (2006г), его позиции не изменились и в обновленных рекомендациях (2013г), в которых предлагается использование никорандила (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция или их низкой эффективности (класс IIa, уровень B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс IIb, уровень B) [1, 13].

Как уже отмечалось выше, данное исследование по своему дизайну было сравнительным и проводилось в параллельных группах пациентов. В связи с этим, большое внимание при анализе результатов исследования было уделено оценке правильности формирования двух групп пациентов, т.е. качеству проведенной рандомизации. Как было показано, обе группы не отличались по основным клинико-демографическим и клиническим показателям, в т.ч. и по показателям переносимости ПДФН. Сопоставимость обеих групп пациентов в начале лечения позволила в дальнейшем провести вполне



Европейский
стандарт
здоровья

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



www.nicorandil.ru



ПИК-ФАРМА

www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

корректно анализ по сравнению полученных в конце проведенного исследования результатов. Второй положительной и принципиально важной характеристикой исследования являлось то, что оно проводилось двойным слепым методом. Это значительно повысило качество и надежность полученных результатов, поскольку в значительной степени исключило влияние всех участников исследования (как пациентов, так и врачей) на его результаты. Кроме этого, двойной слепой метод стал отличительным признаком этого клинического исследования от целого ряда исследований с никорандилом, проведенных в нашей стране. Количество пациентов, включенных в данную программу, было довольно большим (120 человек), что также позволило выявить определенные закономерности и тенденции, которые могли быть связаны с эффектом дополнительной терапии никорандилом.

В данной статье представлены данные оценки эффективности никорандила с помощью ПДФН, проведенных на тредмиле. Хорошо известно, что с помощью ПДФН можно оценить действие лекарственных препаратов, обладающих антиишемическим или антиангинальным действием. Для этого сравнивают результаты ПДФН, проведенных до назначения препарата и в определенные сроки после его приема. Однако для получения объективных результатов важно выполнение целого ряда правил: идентичности условий выполнения ПДФН до и после приема исследуемого препарата, времени их проведения, а также критериев прекращения: продолжительности пробы до начала приступа СН, развития лимитирующей стенокардии, ЭКГ-признаков ишемии миокарда. Сравнение результатов ПДФН, проведенных в начале лечения и через определенное время после его начала, помогает оценить эффективность препарата при курсовом лечении при определенной кратности приема препарата и исключить или подтвердить развитие привыкания.

В нашей стране опыт применения никорандила при стабильной стенокардии постепенно расширяется: после регистрации препарата проведен ряд сравнительных исследований никорандила с различными антиангинальными препаратами, продемонстрировавших не только снижение частоты приступов стенокардии, уменьшение приема нитратов короткого действия (НКД), но также положительное влияние на физические и психологические компоненты качества жизни пациентов [14-17]. В предыдущих статьях, в которых были представлены первые результаты исследования КВАЗАР, было продемонстрировано наличие у никорандила отчетливого

антиангинального эффекта, доказанного достоверным уменьшением количества приступов стенокардии и снижением потребности в применении НКД — основные показатели, отражающие антиангинальное действие лекарственного препарата. Также было выявлено статистически значимое изменение показателей, характеризующих улучшение качества жизни этих пациентов. Отсутствие существенного влияния никорандила на показатели АД и ЧСС, а также хорошая переносимость препарата представляют особый интерес при лечении пациентов со стабильной стенокардией, особенно при назначении в комбинации с β -адреноблокаторами, антагонистами кальция или пролонгированными нитратами [8, 9].

В данной части исследования КВАЗАР с помощью ПДФН на тредмиле было продемонстрировано, что назначение никорандила в дозе 10-20 мг 2 раза/сут. в дополнение к терапии метопролола тартратом через 6 недель сопровождалось статистически значимым увеличением всех временных показателей переносимости физической нагрузки, что подтверждает антиангинальный эффект препарата. Кроме того, в подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST, на фоне приема препарата никорандила непосредственно перед очередным назначением отмечался существенный прирост переносимости нагрузки до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), что подтверждает антиишемическое действие препарата никорандила в течение суток при двукратном режиме дозирования.

Заключение

Таким образом, никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) статистически значимо увеличивает показатели переносимости физической нагрузки у больных ХИБС со стабильной СН. Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила, назначаемого по 10-20 мг x 2 раза/сут., как эффективного, хорошо переносимого антиангинального препарата второй линии терапии лечения пациентов с ХИБС со стабильной СН.

Конфликт интересов. Грант на проведение исследования выделен компанией ПИК-ФАРМА, однако это не отразилось на собственном мнении авторов при подготовке материалов исследования “КВАЗАР” для публикации.

Литература

- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, и др. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34(38): 2949-3003.
- Writing Group Members D, Mozaffarian D, Benjamin EJ, и др. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4): e38-e360.
- Secco G, Parisi R, Mirabella F, et al. Old and New Drugs for Treatment of Stable Angina: New Anti-Anginal Drugs and Coronary Revascularization. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015; 13(1): 21-4.
- Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J*. 2006; 70(10): 1256-62.
- 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(9314): 1269-75.
- Jiang J, Li Y, Zhou Y, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016; 224: 183-7.
- 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): 1549-63.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the KVAZAR study Comparative Assessment of Antianginal Efficacy and Safety of Nicorandil at the Background of Therapy With β -Adrenoblockers in Ischemic Heart Disease Patients With Stable Angina *Kardiologia* 2016; 56(10): 30-4. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., КВАЗАР от имени участников исследования. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; (10): 30-4).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the KVAZAR study. The study of the effect of nicorandil on the quality of life of patients with stable angina within KVAZAR study. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12(6): 654-60. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., от имени участников исследования КВАЗАР. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения в рамках исследования КВАЗАР. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(6): 654-60).
- Hiremath JG, Valluru R, Jaiprakash N, Katta SA, Matad PP. Pharmaceutical aspects of nicorandil. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(4):24-9.
- Boden WE. COURAGE 5 years on: the message grows stronger. *Heart*. 2012; 98(24): 1757-60.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(15): 1503-16.
- Fox K, Garcia MAA, 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(11): 1341-81.
- Sizova LM, Zakharova HVL, Kozlova NV, et al. Effect of potassium channel activator nicorandil on the quality of life in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiology*. 2016; 6(6): 26-31. Russian (Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. и др. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2016; 6(6): 26-31).
- Ryabikhin EA, Mozheyko IU, Krasil'nikova SA. Assessing the impact of therapy on nikorandilom indicators of quality of life and prognosis of patients with stable angina. *Cardiology*. 2016; (11): 12-7. Russian (Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; (11): 12-7).
- Sizova GM, Shikh EV, Zakharova VL, et al. Modern pharmacotherapy of stable angina: opportunities and prospects of nicorandil. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010; 6(4): 455-60. Russian (Сизова Ж.М., Ших Е.В., Захарова В.Л. и др. Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(4): 455-60).
- Bulakhova EYu, Korennova OYu, Kondrashova MN, et al. The clinical benefits of therapy versus nikorandilom and isosorbide-5-mononitrate in patients with IHD. *Heart magazine for practicing physicians*. 2013; 12(2(70)): 1-5. Russian (Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашова М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении и изосорбид-5-моностратом у больных ИБС. *Сердце журнал для практикующих врачей*. 2013; 12(2(70)): 1-5).