

## ВЛИЯНИЕ НИКОРАНДИЛА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА – УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study)

*Shigeo Horinaka, Akihisa Yabe, Hiroshi Yagi, Toshihiko Ishimitsu, Tsutomu Yamazaki, Shinya Suzuki\*, Takahide Kohro\*\*, Ryozo Nagai\*\*\* от имени Рабочей группы исследования JCAD*

Department of Hypertension and Cardiorenal Medicine, Dokkyo Medical University, Tochigi, \*Department of Clinical Epidemiology and Systems, \*\*Department of Translational Research for Healthcare and Clinical Science, \*\*\* Department of Cardiovascular Medicine Graduate School of Medicine, Университет Токио, Токио, Япония

### Резюме

*В условиях ишемии миокарда никорандил обладает кардиопротективным действием за счет воспроизведения эффектов ишемического прекондиционирования. Таким образом, можно предположить, что данный препарат способен улучшать прогноз у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС). В рамках многоцентрового проспективного, обсервационного исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) был изучен эффект никорандила на частоту различных конечных точек.*

*В целом, из 13812 пациентов, скринированных в рамках исследования JCAD, отвечали критериям включения 2588 принимавших никорандил пациентов и столько же подобранных по индексу соответствия лиц из группы контроля. Среднее время наблюдения составило 2,7 года. Частота основной конечной точки – смерти от любых причин – была достоверно ниже (-35%; отношение рисков (ОР) – 0,65,  $p=0,0008$ ) в группе никорандила по сравнению с группой контроля. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек – сердечной смерти (-56%), фатального инфаркта миокарда (-56%), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), а также застойной сердечной недостаточности (-33%) без увеличения частоты смерти иной, не сердечно-сосудистой этиологии. Степень снижения частоты смерти любой этиологии на фоне терапии никорандилом не зависела от одновременного приема препаратов сульфаниламочевин.*

*У пациентов с КБС прием никорандила сопровождался существенным снижением частоты сердечно-сосудистой смерти. Полученные результаты могут иметь важное значение для выбора тактики лечения в данной группе больных.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые события, коронарная болезнь сердца, никорандил.

Как известно, никорандил обладает способностью открывать калиевые каналы, что приводит к активации аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов (К-АТФ), усилению высвобождения оксида азота (за счет механизма, аналогичного таковому при приеме нитратов) и увеличению содержания внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [1, 2]. В условиях ишемии миокарда никорандил обладает кардиопротективным действием вследствие воспроизведения эффектов ишемического прекондиционирования. Это подтверждается сокращением размера зон некроза миокарда и уменьшением выраженности оглушенности миокарда после реперфузии коронарных артерий [3-7]. Таким образом, можно предположить, что данный препарат способен улучшать прогноз у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС).

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact of Nicorandil in Angina) было продемонстрировано достоверное снижение частоты комбинированной основной конечной точки (фатальная КБС, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), внеплановая госпитализация в связи с развитием синдрома боли в грудной клетке у больных

со стабильной стенокардией, получавших никорандил [8]. Тем не менее, вплоть до настоящего времени отсутствовали крупные клинические испытания, изучавшие эффективность никорандила у больных с КБС высокого риска (например, с острым ИМ или нестабильной стенокардией). Другим важным вопросом, который оставался открытым по завершении исследования IONA, являлась возможная элиминация положительного действия никорандила у пациентов с КБС, одновременно принимающих противодиабетические препараты – блокаторы К-АТФ каналов. Кроме того, не была определена оптимальная дозировка никорандила для лечения больных КБС.

В многоцентровом проспективном, обсервационном исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) период наблюдения был более продолжительным, чем в исследовании IONA. В исследовании JCAD наблюдалась большая когорта пациентов с КБС с целью изучения факторов риска, характера медикаментозной терапии, а также различий клинических исходов [9-11]. В рамках данного исследования нами была оценена возможность улучшения прогноза КБС при терапии никорандилом в условиях реальной клинической практики.

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов, данные ангиографии и особенности лечения в группах никорандила и контроля, сопоставимых по индексу соответствия.**

	Группа контроля	Группа никорандила	Величина p
n	2558	2558	
Возраст (лет)	67,0 (27-93)	67,0 (30-94)	0,8362
Мужчины	74,9%	75,2%	0,8211
САД	132,9±19,7	132,8±20,3	0,6938
ДАД	74,7±11,7	73,9±11,6	0,0060
Гипертензия	53,4%	55,1%	0,2066
Гиперлипидемия	50,4%	53,0%	0,0609
Нарушение толерантности к глюкозе	41,4%	41,5%	0,9096
ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup>	34,2%	31,0%	0,0133
Курение	37,1%	37,6%	0,7072
Отягощенный семейный анамнез	13,6%	15,9%	0,0199
Сердечная недостаточность	10,3%	11,1%	0,3659
Стеноз ствола левой коронарной артерии	3,5%	4,3%	0,1472
Число коронарных стенозов	1,87±0,81	1,86±0,82	0,7606
Принимаемые препараты:			
Статины	35,8%	35,7%	0,9303
Бета-блокаторы	19,9%	22,0%	0,0740
Диуретики	18,3%	18,3%	0,9423
ИАПФ	33,3%	29,2%	0,0012
БРА	14,3%	14,9%	0,5530
Препараты сульфаниламочевины	10,2%	10,3%	0,8901

**Обозначения:** БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.

### Материал и методы

В исследование JCAD включались пациенты с КБС и органическим стенозом (не менее 75%) крупных коронарных артерий по данным коронарной ангиографии. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В целом, были скринированы 15628 пациентов; данные наблюдения были доступны для 13812 участников (отклик 88,4%; среднее время наблюдения 2,7 года). Регистрировался прием любых препаратов и наличие любых факторов риска КБС. Никорандил получали 2558 пациентов. Основной конечной точкой являлась частота смерти от любых причин. Дополнительные конечные точки включали частоту сердечной смерти, фатального инфаркта миокарда, нефатального инфаркта миокарда, цереброваскулярной и сосудистой смерти, смерти иной этиологии, а также частоту всех клинических событий, сердечно-сосудистых событий, застойной сердечной недостаточности и внебольничной остановки кровообращения и дыхания (ВОКД). В данном исследовании внутрибольничная смерть вследствие острого ИМ либо ВОКД рассматривалась как фатальный ИМ.

Кроме того, выполнялся анализ данных в подгруппах с целью сравнения частоты смерти от любых причин и от сердечных причин, в зависимости от приема препаратов сульфаниламочевины (глибен-

кламид, гликлазид, глимепирид), сопутствующего терапии никорандилом.

Критерии клинических событий были описаны ранее [9]. Смерть от любых причин включала в себя сердечную, сосудистую, цереброваскулярную смерть и смерть иной этиологии. К цереброваскулярным событиям относились геморрагический и ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. В качестве сердечных событий рассматривались фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, аортокоронарное шунтирование, остановка кровообращения с успешной реанимацией и ВОКД. Выявляемый при рутинной коронарной ангиографии рестеноз без какой-либо клинической симптоматики не учитывался в качестве клинического события. Расслаивающаяся аневризма аорты и разрыв аневризмы аорты рассматривались как сосудистые события.

### Статистический анализ

Анализ данных выполнялся с учетом характера назначенной терапии (intention-to treat analysis); предполагалось, что характер медикаментозного лечения не менялся со времени выписки из стационара в течение всего периода наблюдения.

Поскольку в обсервационных исследованиях для групп лечения и контроля не проводится стандартизация по дополнительным переменным, нельзя

Таблица 2

**Частота основной и дополнительных конечных точек,  
а также всех клинических событий в группах контроля и никорандила**

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
	Частота на 1000 пациенто-лет			
<b>Основная конечная точка</b>				
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
<b>Дополнительные конечные точки</b>				
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
фатальный ИМ	6,29	2,77	0,44 (0,26-0,76)	0,0022
нефатальный ИМ	5,74	7,19	1,22 (0,80-1,86)	0,3525
Цереброваскулярная или сосудистая смерть	1,90	0,58	0,29 (0,09-0,89)	0,0299
Смерть не от ССЗ	9,48	9,72	0,98 (0,69-1,38)	0,9000
Все клинические события	70,69	63,47	0,88 (0,77-1,01)	0,0730
Сердечные события	53,65	48,26	0,89 (0,76-1,04)	0,1375
ЗСН	14,23	9,71	0,67 (0,49-0,92)	0,0140
ВОКД	4,38	1,60	0,36 (0,18-0,73)	0,0042

**Обозначения:** ВОКД – внебольничная остановка кровообращения и дыхания; ДИ – доверительный интервал; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

исключить вероятность систематической ошибки при оценке эффективности медикаментозной терапии. В то же время, при использовании индекса соответствия (propensity score matching), отражающего вероятность приема препарата в зависимости

от дополнительных переменных, достигается сопоставимость групп лечения и контроля по дополнительным факторам, и уменьшается риск систематической ошибки. С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа для каждого пациен-



**Коронель**®  
никорандил

ЕВРОПЕЙСКИЙ  
СТАНДАРТ  
ЗДОРОВЬЯ

АКТИВАТОР КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ; АНТИАНГИНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

КОМПЛЕКСНАЯ ЗАЩИТА СЕРДЦА ПРИ ИБС СО  
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ:

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ
- ПРОФИЛАКТИКА ПРИСТУПОВ
- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА ИБС



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВКЛЮЧЕНЫ ЕОК В АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ  
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Таблица 3

**Частота смерти от любых причин и сердечной смерти у пациентов, принимавших и не принимавших препараты сульфанилмочевины**

	Группа контроля (n=2558)	Группа никорандила (n=2558)	ОР (95% ДИ)	Величина p
	Частота на 1000 пациенто-лет			
Смерть от любых причин	22,61	15,23	0,65 (0,51-0,84)	0,0008
ПСМ (+)	23,03 (139/2258)	16,16 (97/2228)	0,68 (0,52-0,88)	0,0034
ПСМ (-)	19,53 (16/300)	8,98 (8/330)	0,46 (0,20-1,07)	0,0719
Сердечная смерть	11,23	4,93	0,44 (0,29-0,66)	0,0001
ПСМ (+)	11,93 (72/2258)	5,00 (30/2228)	0,42 (0,27-0,64)	0,0001
ПСМ (-)	6,10 (5/300)	4,49 (4/330)	0,73 (0,20-2,73)	0,6441

**Обозначения:** ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПСМ – препараты сульфанилмочевины.

та был рассчитан индекс соответствия, характеризующий вероятность приема препарата [12], с учетом всех клинических характеристик и приема любых медикаментов, кроме никорандила. Доверительные интервалы рассчитывались с помощью лог-ранг теста и модели пропорциональных рисков Кокса. Построение кривых кумулятивных частот для конечных точек в группах никорандила и контроля выполнялось с помощью метода Каплана-Майера. Все рассчитанные показатели представлены в виде “средняя величина ± стандартное отклонение”. Значения *p* для исходных характеристик, факторов риска и приема любых препаратов рассчитывались с помощью теста хи-квадрат. Статистический анализ был выполнен с использованием статистического пакета SAS, версия 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Различия считались статистически достоверными при значениях *p*<0,05.

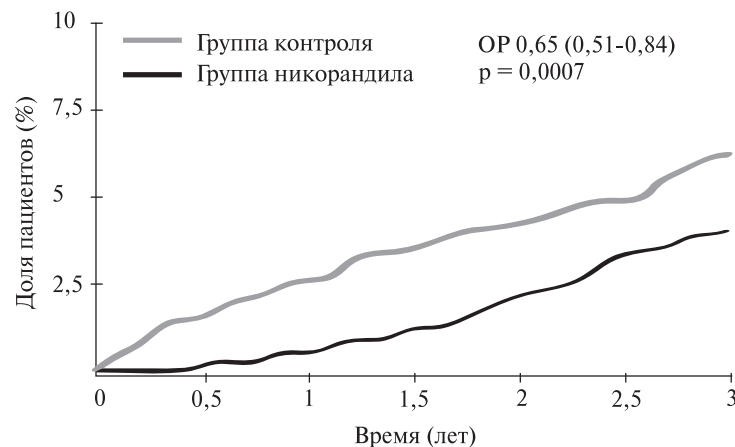
**Результаты**

Количество пациентов в каждой группе составляло 2558 – по результатам подбора лиц из группы контроля на основании индекса соответствия. Использование индекса соответствия позволило контролировать возможное влияние различий групп никорандила и контроля по исходным характери-

стикам на частоту сердечно-сосудистых событий (табл. 1). Несмотря на некоторые различия между группами контроля и никорандила по медианному значению диастолического артериального давления (АД), медианное систолическое АД было одинаковым в обеих группах. В группе контроля была выше распространенность индекса массы тела >25 кг/м<sup>2</sup> и приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Наличие сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе чаще выявлялось в группе никорандила. Средняя доза никорандила составляла 15,04±4,74 мг.

Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже (-35%; ОР=0,65 [0,51-0,84], *p*=0,0008) по сравнению с контрольной группой (рис.1, табл.2).

В группе никорандила также отмечалось достоверное снижение частоты 5 из 9 дополнительных конечных точек: сердечной смерти (-56%; рис. 2), фатального ИМ (-56%; рис.3), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), застойной сердечной недостаточности (-33%) и ВОКД (-64%). Частота нефатального ИМ, напротив, недостоверно возрастала (+22%; рис. 3). Частота всех клинических событий имела тенденцию к снижению (-12%) при недостоверном уменьшении частоты сердечных событий



**Рис.1.** Кумулятивная частота основной конечной точки (смерть от любых причин); ОР – отношение рисков.



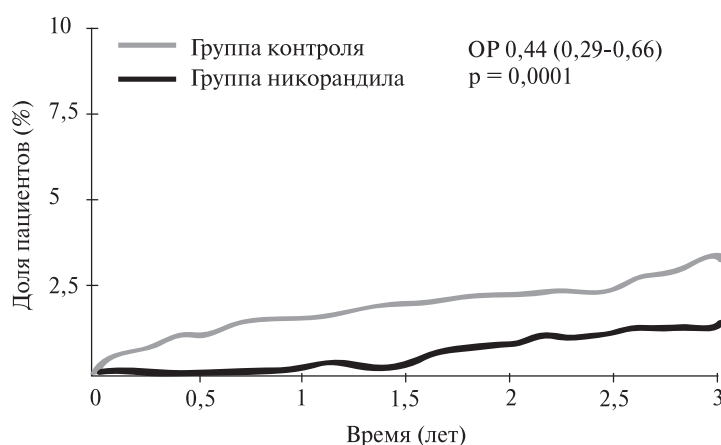


Рис. 2. Кумулятивная частота дополнительной конечной точки (сердечная смерть); ОР — отношение рисков.

и без одновременного увеличения частоты смерти иной этиологии (9,48 против 9,72 на 1000 пациенто — лет наблюдения; табл. 2). Следует отметить, что во время первого года приема никорандила случаи сердечной смерти регистрировались крайне редко (рис. 2).

Среди пациентов, не принимавших препараты сульфаниламочевин, терапия никорандилом сопровождалась достоверным снижением частоты смерти от любых причин, а также сердечной смерти по сравнению с группой контроля. У больных, одновременно получавших никорандил и препараты сульфаниламочевин, также наблюдалось снижение частоты смерти от любых причин, хотя различия с группой контроля не достигали статистической значимости ( $p=0,0719$ ). В то же время, для групп контроля и терапии никорандилом в сочетании с препаратами сульфаниламочевин не отмечалось достоверных различий по относительной и абсолютной частоте сердечной смерти, регистрировавшейся достаточно редко (4,49 против 6,10 на 1000 пациенто — лет, соответственно; табл. 3).

Частота сердечной смерти была значимо выше среди пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с больными без СД, независимо от терапии никорандилом (для группы контроля ОР = 1,65,  $p=0,035$ ; для группы никорандила ОР=2,72,  $p=0,007$ ). Препараты сульфаниламочевин получали 29,0% участников, страдавших СД; среди больных, не принимавших эти препараты, СД имел место у 28,8%. Частота смерти от любых причин, как и частота сердечной смерти, была недостоверно ниже среди получавших препараты сульфаниламочевин больных, по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты (ОР=0,72,  $p=0,132$ ; ОР=0,62,  $p=0,171$  соответственно). Кроме того, частота сердечной смерти у не получавших сульфаниламиды больных СД была значимо выше, чем у всех участников, не принимавших сульфаниламиды (для группы контроля 15,94 на 1000 пациенто-лет (33/766); для

группы никорандила 8,50 на 1000 пациенто — лет (17/740); табл. 3).

### Обсуждение

Результаты исследования JCAD свидетельствуют о том, что у пациентов с ангиографически подтвержденным диагнозом КБС и, как правило, высоким риском сердечно-сосудистых событий, терапия никорандилом в дозе 15 мг сопровождалась снижением частоты смерти от любых причин на 35% по сравнению с группой контроля. Это снижение было преимущественно обусловлено достоверным уменьшением частоты сердечной смерти — в первую очередь, от ИМ. В данном исследовании случаи внутрибольничной смерти вследствие ИМ или ВОКД рассматривались как фатальный ИМ. По данным ранее выполненных популяционных исследований, приблизительно 50% пациентов с ИМ умирает до момента госпитализации, и большинство таких смертей наступает в течение первого часа от развития острой симптоматики [13, 14]. В нашем исследовании большинство случаев ВОКД могло быть связано с ИМ, поскольку у всех пациентов имелся выраженный стеноз крупных коронарных артерий, подтвержденный при коронарной ангиографии.

Наши результаты подтверждают и дополняют полученные ранее данные о влиянии никорандила на частоту коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией (исследование IONA) [8]. При анализе данных исследования IONA в группах фактического лечения (on-treatment analysis), терапия никорандилом в дозе 40 мг достоверно снижала (-17%) частоту комбинированной основной конечной точки (коронарная смерть, нефатальный ИМ, внеплановая госпитализация вследствие развития синдрома боли в грудной клетке), а также достоверно уменьшала (-14%) частоту всех сердечно-сосудистых событий. Клинические характеристики участников, в частности, их возрастно-половой состав, были сходными в нашем исследовании и исследовании IONA

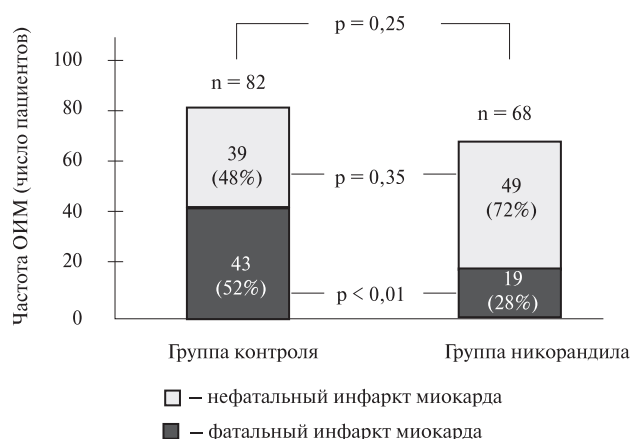


Рис. 3. Частота фатального и нефатального инфаркта миокарда. ОИМ – острый инфаркт миокарда.

[8]. Частота приема бета – блокаторов и статинов была ниже, а частота приема блокаторов рецепторов к ангиотензину II была выше в исследовании JCAD, чем в исследовании IONA. У 60% участников исследования IONA ранее была выполнена коронарная ангиография, и у ряда пациентов регистрировались положительные результаты пробы с физической нагрузкой и дополнительные факторы риска. В нашем исследовании коронарная ангиография выполнялась у всех участников, и среднее число выраженных коронарных стенозов достигало 1,9. Кроме того, критерием включения в исследовании IONA была недавно диагностированная стабильная стенокардия; больные с нестабильной или хронической стенокардией в исследование не включались. Поскольку в исследовании JCAD входили больные с острым ИМ (21,4%) и нестабильной стенокардией (14,8%), выраженность поражения коронарных артерий у наших участников могла быть большей, чем у пациентов из исследования IONA. Наконец, средняя продолжительность наблюдения в исследовании JCAD была выше, чем в исследовании IONA (2,7 лет и 1,6 года соответственно). Частота смерти от любых причин в группе плацебо исследования IONA и в группе контроля исследования JCAD составляла, соответственно, 129/2561 (5,0%) и 156/2558 (6,1%). Более высокий показатель для исследования JCAD мог объясняться более тяжелым течением КБС и более продолжительным периодом наблюдения. Результаты анализа данных в подгруппах участников исследования IONA позволяют предположить, что терапия никорандилом приводит к максимальному снижению абсолютного риска у коронарных больных с высоким риском, принимающих большее число антиангинальных препаратов и/или имеющих более высокий функциональный класс стенокардии по классификации CCS (Canadian Cardiovascular Society) [15].

Никорандил является препаратом комбинированного действия, открывающим К-АТФ каналы и спо-

собствующим высвобождению оксида азота [1]. Он не только уменьшает выраженность огушенности миокарда, но и ограничивает размеры зоны некроза при ишемической реперфузии [3-5]. Предварительное назначение открывающих К-АТФ каналы препаратов поддерживает процессы митохондриального дыхания в условиях ишемии без подавления повышения внутриклеточной концентрации натрия и снижения внутриклеточных уровней АТФ и креатинфосфата, а также ускоряет постишемическое восстановление концентрации АТФ в тканях [16, 17]. Кроме того, эти препараты обладают протективным действием в отношении функции коронарного эндотелия в условиях ишемического реперфузионного повреждения за счет активации митохондриальных К-АТФ каналов [18, 19]. Таким образом, митохондриальные К-АТФ каналы могут являться важным компонентом протекции кардиомиоцитов и коронарного эндотелия. Эти механизмы могут лежать в основе достоверного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти вследствие фатального ИМ и других ишемических событий среди принимавших никорандил участников нашего исследования по сравнению с группой контроля. В группах никорандила и контроля наблюдалось раннее расхождение кривых Каплана-Майера для сердечной смерти и смерти от любых причин. Это говорит о том, что благоприятный эффект никорандила был обусловлен, скорее, фармакологическим прекодиционированием, чем стабилизацией бляшки и/или улучшением эндотелиальной функции, поскольку действие последних механизмов на столь раннем этапе было маловероятным.

Следует отметить, что в нашем исследовании группы никорандила и контроля достоверно не различались по частоте острого ИМ. По сравнению с группой контроля, частота фатального ИМ статистически значимо снизилась, а частота нефатального ИМ несколько увеличилась. Эти результаты позволяют предположить, что никорандил вызывает фармакологическое прекодиционирование, обладая протективным действием в отношении ишемизированного миокарда и уменьшая размер зон некроза у больных с острым ИМ. При анализе данных в зависимости от типа фатального ИМ, было обнаружено, что частота ВОКД была достоверно ниже в группе никорандила, чем в группе контроля. Причиной этих догоспитальных смертей зачастую является фибрилляция желудочков либо кардиогенный шок. Известно, что никорандил снижает частоту фатальных желудочковых аритмий в начальной фазе острого коронарного синдрома [20]. Этот механизм также может играть определенную роль в снижении частоты фатального ИМ.

В нашем исследовании назначаемая доза никорандила (15 мг/сут) была ниже, чем в исследовании IONA (40 мг/сут). В настоящее время рекомендуемая

для Европы и Океании дозировка никорандила составляет 10-40 мг два раза в день, в то время как для Азии рекомендуется прием 7,5-30 мг препарата три раза в день [21]. Было установлено, что при пероральном приеме никорандил (15 мг/сут) может оказывать эффект прекондиционирования у больных со стаильной стенокардией, которым выполнялась коронарная ангиопластика [22]. Как было показано Ishii et al., терапия никорандилом (15 мг/сут) улучшала клинический прогноз у находящихся на гемодиализе коронарных пациентов после ангиопластики [23]. Эти данные позволяют предположить, что доза никорандила 15 мг/сут обеспечивает адекватное открытие К-АТФ каналов. Тем не менее, оптимальную дозировку этого препарата еще предстоит уточнить.

В нашем исследовании частота такой дополнительной конечной точки, как застойная сердечная недостаточность, была достоверно ниже в группе никорандила, чем в группе контроля. Этот феномен не может быть объяснен фармакологическим прекондиционированием при приеме никорандила. Потенциальными механизмами, лежащими в основе данного благоприятного эффекта, могут быть улучшение функции эндотелия и функции левого желудочка вследствие улучшения микроциркуляции и/или симпатической регуляции сердечной деятельности [24,25]. Как было ранее продемонстрировано Sanada et al., никорандил ингибирует киназу 70-kd S6 и уменьшает выраженность ремоделирования сердца у крыс с долгосрочным подавлением активности NO – синтазы под действием метилового эфира N-нитро-L-аргинина [26]. Кроме того, нами ранее сообщалось о предотвращении ремоделирования левого желудочка и нарушениях функции сердца при назначении никорандила у солечувствительных гипертензивных крыс линии Dahl. Этот эффект был частично обусловлен усилением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы при активации кардиальных К-АТФ каналов [27]. Участие этих механизмов также подтверждается постепенным расхождением кривых Каплана-Майера для частоты застойной сердечной недостаточности в группах никорандила и контроля нашего исследования (данные не представлены). Не так давно Kitakaze et al. показали, что пероральное назначение никорандила вне острой фазы у пациентов с ИМ и успешно выполненным катетерным вмешательством способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка [28]. Эти результаты могут объяснять достоверное снижение частоты застойной сердечной недостаточности у принимавших никорандил участников нашего исследования.

Результаты исследования IONA не позволили ответить на важный вопрос о возможном нивелировании благоприятных эффектов никорандила у больных, одновременно принимающих препараты сульфаниламочевин. В исследование IONA такие паци-

енты не включались, поскольку препараты сульфаниламочевин препятствуют открытию К-АТФ каналов. В среднем, одна треть больных КБС страдает сопутствующим сахарным диабетом, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. Было высказано предположение, что препараты сульфаниламочевин могут нивелировать протективное действие никорандила на миокард и сосуды при назначении в адекватных дозах, подавляющих SUR2 или открытие митохондриальных К-АТФ каналов. Как было недавно установлено, различные типы препаратов сульфаниламочевин отличаются по селективности в отношении SUR2. Гликлазид не подавляет открытие сердечных и сосудистых К-АТФ каналов при их активации никорандилом [29], в то время как глимепирид не препятствует открытию митохондриальных К-АТФ каналов в изолированных кардиомиоцитах [30]. Результаты нашего исследования также свидетельствуют о том, что препараты сульфаниламочевин полностью не устраняют благоприятные эффекты никорандила: при совместном применении этих лекарственных средств снижалась частота смерти любой этиологии, но не сердечной смерти. Lee et al. показали, что никорандил обладает эффектом ишемического прекондиционирования даже у принимающих глибенкламид пациентов с сахарным диабетом, хотя этот эффект и был несколько ослаблен за счет нарушения внутренней активации сердечных К-АТФ каналов [31].

Таким образом, можно предположить, что кардиопротективное действие никорандила, которое обусловлено открытием К-АТФ каналов, частично ослабляется у больных диабетом, получающих препараты сульфаниламочевин. Следует отметить, что в нашем исследовании частота смертей у 630 участников, принимавших никорандил и препараты сульфаниламочевин, могла быть недостаточно высокой для выявления достоверных различий с другими группами. Таким образом, для подтверждения наших данных необходимо проведение дополнительных исследований.

В нашем исследовании частота смертей была несколько выше у не принимавших препараты сульфаниламочевин участников, по сравнению с принимавшими эти препараты больными. Это может объясняться менее благоприятным прогнозом у не получающих препараты сульфаниламочевин больных с сахарным диабетом и/или улучшением прогноза на фоне терапии препаратами этой группы.

#### Ограничения исследования

В данное многоцентровое проспективное, наблюдательное исследование вошла крупная когорта пациентов с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца. Данные о конечных точках собирались слепым методом. Следует отме-

титель, что это исследование имело наблюдательный характер и не являлось рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим испытанием. Таким образом, группа контроля отбиралась на основании лишь определяемых показателей. Тем не менее, использование индекса соответствия позволило уменьшить вероятность различий между группами никорандила и контроля по дополнительным переменным, способным повлиять на вероятность приема препарата. В данном исследовании не представлялся возможным сбор детальной информации о времени начала и продолжительности терапии никорандилом, либо о степени приверженности к терапии на протяжении всего периода наблюдения. На ранних этапах

развития сердечной патологии (в частности, на догоспитальном этапе у пациентов с ВОКД) не всегда было возможным установление точного диагноза. В то же время, результаты, полученные для различных конечных точек данного исследования, соответствовали друг другу, и частота смерти от любых причин являлась конечной точкой, не подверженной систематической ошибке.

Таким образом, наблюдавшееся в данном исследовании снижение частоты сердечно – сосудистой смерти у получавших никорандил пациентов с КБС следует расценить как существенное с учетом относительно короткого периода наблюдения. Эти результаты имеют важное клиническое значение для выбора тактики лечения в данной группе больных.

### Литература

1. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 18J – 24J.
2. Holzmann S. Cyclic GMP as possible mediator of coronary arterial relaxation by Nicorandil (SG-75) // *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 364 – 370.
3. Grover GJ. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion // *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 309 – 315.
4. Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the KATP channel in rabbits // *Int J Cardiol* 1997; 62: 181 – 190.
5. Schultz JE, Yao Z, Cavero I et al. Glibenclamide-induced blockade of ischemic preconditioning is time dependent in intact rat heart // *Am J Physiol* 1997; 272: H2607 – H2615.
6. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis // *Circ J* 2009; 73: 925 – 931.
7. Lee HC, An SG, Choi JH et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction // *Circ J* 2008; 72: 1425 – 1429.
8. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial // *Lancet* 2002; 359: 1269 – 1275.
9. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study) // *Circ J* 2006; 70: 1256 – 1262.
10. Kambara H, Yamazaki T, Hayashi D et al. Gender differences in patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (the JCAD study) // *Circ J* 2009; 73: 912 – 917.
11. Okura T, Higaki J, Kurata M et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study // *Circ J* 2009; 73: 885 – 891.
12. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group // *Stat Med* 1998; 17: 2265 – 2281.
13. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: Results from the WHO MONICA Project 1985 – 1990: Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease // *Circulation* 1997; 96: 3849 – 3859.
14. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe: Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe // *Eur Heart J* 1997; 18: 1231 – 1248.
15. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: Subgroup analyses // *Heart* 2004; 90: 1427 – 1430.
16. Miura T, Liu Y, Kita H et al. Roles of mitochondria ATP-sensitive K channels and PKC in anti-infarct tolerance afforded by adenosine A1 receptor activation // *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 238 – 245.
17. Fukuda H, Luo CS, Guo LL et al. The effect of KATP channel activation on myocardial cationic and energetic status during ischemia and reperfusion: Role in cardioprotection // *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 545 – 560.
18. Maczewski M, Bercewicz A. The role of adenosine and ATP-sensitive potassium channels in the protection afforded by ischemic preconditioning against the post-ischemic endothelial dysfunction in guinea-pig hearts // *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1735 – 1747.
19. Ren Z, Yang Q, Floten HS, Furnary AP, Yim AP, He GW. ATP-sensitive potassium channel openers may mimic the effects of hypoxic preconditioning on the coronary artery // *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 642 – 647.
20. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K (ATP) channel in unstable angina: Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization // *Eur Heart J* 1999; 20: 51 – 57.
21. Simpson D, Wellington K. Nicorandil: A review of its use in the management of stable angina pectoris, including high risk patients // *Drugs* 2004; 64: 1941 – 1955.
22. Kato T, Kamiyama T, Maruyama Y et al. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, reduces QT dispersion during coronary angioplasty // *Am Heart J* 2001; 141: 940 – 943.
23. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T et al. Efficacy of oral nicorandil in patients with end-stage renal disease: A retrospective chart review after coronary angioplasty in Japanese patients receiving hemodialysis // *Clin Ther* 2007; 29: 110 – 122.
24. Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effect of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 63 – 67.
25. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am Heart J* 2005; 150: 477.e1 – 477.e8.
26. Sanada S, Node K, Asanuma H et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: Role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 991 – 997.
27. Horinaka S, Kobayashi N, Yagi H et al. Nicorandil but not ISDN upregulates endothelial nitric oxide synthase expression, preventing left ventricular remodeling and degradation of cardiac function in Dahl salt-sensitive hypertension rats with congestive heart failure // *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 629 – 635.
28. Kitakaze M, Asakura M, Kim J et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): Two randomized trials // *Lancet* 2007; 370: 1483 – 1493.
29. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channel to gliclazide // *Diabetologia* 1999; 42: 845 – 848.



30. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide//Circulation 2001; 103: 311 – 316.
31. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients // J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 531 – 537. Circulation Vol.74, March 2010

#### Abstract

*Nicorandil has cardioprotective effects in the ischemic myocardium, mimicking ischemic preconditioning, and is thus expected to improve the prognosis of ischemic heart disease (IHD). As part of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study, a multi-centre collaborative prospective observational study of a large cohort of coronary artery disease patients, the effect of nicorandil on outcome was examined.*

*In total, 2,558 patients with nicorandil treatment and controls subjected to propensity score matching were eligible among 13,812 patients registered in the JCAD study. The mean follow-up interval was 2,7 years. The primary endpoint, death from all causes, was significantly lower, by 35% (hazard ratio 0,65,  $p=0,0008$ ), in the nicorandil group than in the control group.*

*There were also significant reductions in secondary endpoints, including cardiac death (56%), fatal myocardial infarction (56%), cerebral or vascular death (71%), and congestive heart failure (33%) in the nicorandil group, with no excess of deaths from other non-cardiovascular causes. Treatment with nicorandil reduced the number of deaths from all causes to a similar extent with or without treatment with sulfonylureas.*

*The reduction in cardiovascular death with nicorandil was large in patients with IHD, which has important implications for treatment.*

**Key words:** Cardiovascular events, coronary artery disease, nicorandil.

Поступила 11/01 – 2011