

Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*}, Наталья Петровна Кутишенко¹, Виктория Петровна Воронина¹, Надежда Анатольевна Дмитриева¹, Александр Васильевич Загребельный¹, Ольга Викторовна Лерман¹, Олег Владимирович Гайсенко², Татьяна Александровна Гомова³, Андрей Владимирович Ежов⁴, Андрей Дмитриевич Куимов⁵, Роман Аронович Либис⁶, Геннадий Васильевич Матюшин⁷, Татьяна Николаевна Митрошина⁸, Галина Ивановна Нечаева⁹, Инна Ильинична Резник¹⁰, Виталий Викентьевич Скибицкий¹¹, Анна Ивановна Чесникова¹², Наталья Валентиновна Добрынина¹³, Сергей Степанович Якушин¹³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента Российской Федерации Россия, 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

³ Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

⁴ Ижевская государственная медицинская академия Россия, 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

⁵ Новосибирский государственный медицинский университет Россия, 630091, Новосибирск, Красный пр., 52

⁶ Оренбургский государственный медицинский университет. Россия, 460000, Оренбург, Советская ул., 6,

⁷ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁸ Поликлиника №3. Россия, 302001, Орел, ул. Комсомольская, 32

⁹ Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

¹⁰ Уральский государственный медицинский университет. Россия, 620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹¹ Кубанский государственный медицинский университет Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

¹² Ростовский государственный медицинский университет Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

¹³ Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Рабочая группа исследования «НИКЕЯ». Екатеринбург: Акулина Е.Н.; Ижевск: Шинкарева С.Е., Гребнев С.А.; Краснодар: Кудряшов Е.А., Фендрикова А.В.; Красноярск: Немик Д.Б., Питаев Р.Р., Алтаев В.Д., Самохвалов Е.В., Столбиков Ю.Ю.; Москва: Захарова А.В., Балашов И.С., Леонов А.С., Сладкова Т.А., Зеленова Т.И., Шестакова Г.Н., Колганова Е.В., Максимова М.А.; Новосибирск: Шуркевич А.А.; Омск: Логинова Е.Н., Гудилин В.А.; Орел: Журавлева Л.Л., Лобанова Г.Н., Лунева М.М.; Оренбург: Кондратенко В.Ю.; Ростов-на-Дону: Калачева Н.М., Коломацкая О.Е., Дубищева Н.Ф., Ромадина Г.В., Чугунова И.Б., Скаржинская Н.С.; Рязань: Трофимова Я.М., Николаева А.С.; Тула: Зубарева Л.А., Берберфиш Л.Д., Горина Г.И., Надежкина К.Н., Юнусова К.Н., Никитина В.Ф., Дабиха В.Г., Ренко И.Е., Соин И.А.

Цель. В рамках наблюдательного проспективного исследования оценить влияние длительного лечения никорандилом на возникновение отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное многоцентровое исследование НИКЕЯ были включены 590 человек. Всем пациентам к стандартной антиангинальной терапии был добавлен никорандил. Через 21 мес наблюдения было выполнено 547 телефонных контактов, установлен жизненный статус 524 человек, у 23 пациентов сведений получить не удалось. Фиксировались все летальные исходы и возникновение основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): нефатальные острые инфаркты миокарда (ОИМ); нефатальные мозговые инсульты (МИ); проведение экстренной реваскуляризации миокарда; госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП). У 479 пациентов при телефонном опросе была определена приверженность (устойчивость) к приему никорандила – продолжение терапии в течение рекомендованного периода, путем получения информации о приеме никорандила к моменту окончания наблюдения.

Результаты. За период наблюдения зарегистрировано 15 летальных исходов, причинами которых в 3 случаях была ИБС (2 ОИМ, 1 аневризма левого желудочка); у 1 пациента – тромбозомболия легочной артерии; 1 злокачественное новообразование; 2 ХСН; 1 МИ, 1 двусторонняя пневмония. В остальных 6 случаях причины смерти были неизвестны. Из ССО 7 – ОИМ (всего 8 случаев, у одного из больных за прошедший период было 2 ОИМ). 3 человека из этой группы умерли. Шесть пациентов перенесли МИ (зарегистрировано 7 случаев, у одного пациента два МИ; 1 пациент умер). Трем больным было выполнено внеплановое чрескожное коронарное вмешательство: 2 больным – по поводу ОИМ, 1 – по поводу нестабильной стенокардии. За период наблюдения 21 человек были внепланово госпитализированы в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам врачебного опроса к окончанию наблюдения 237 человек оказались не привержены к приему никорандила, а 242 пациента принимали рекомендованный препарат (приверженные пациенты). У неприверженных пациентов было зарегистрировано значительно большее общее число летальных исходов от всех причин и ССО ($p < 0,001$), а также внеплановых госпитализаций по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,017$).

Заключение. Проспективное наблюдательное исследование НИКЕЯ выявило в целом типичный для больных стабильной ИБС процент возникновения осложнений основного заболевания. Добавление к антиангинальной терапии никорандила значительно снижало число ССО у приверженных к приему препарата пациентов по сравнению с неприверженными больными.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, никорандил, стабильная стенокардия напряжения, приверженность к лечению.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Гайсенко О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Чесникова А.И., Добрынина Н.В., Якушин С.С. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):335-342. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342

The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study)

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Viktoria P. Voronina¹, Nadezda A. Dmitrieva¹, Alexander V. Zagrebelyny¹, Olga V. Lerman¹, Oleg V. Gaisenok², Tatyana A. Gomova³, Andrey V. Ezhov⁴, Andrey D. Kuimov⁵, Roman A. Libis⁶, Gennady V. Matyushin⁷, Tatyana N. Mitroshina⁸, Galina I. Nechaeva⁹, Inna I. Reznik¹⁰, Vitaliy V. Skibitsky¹¹, Anna I. Chesnikova¹², Natalia V. Dobryнина¹³, Sergey S. Yakushin¹³

Working Group of the NIKEA Study. Ekaterinburg: Akulina E.N.; **Izhevsk:** Shinkareva S.E., Grebnev S.A.; **Krasnodar:** Kudryashov E.A., Fendrikova A.V.; **Krasnoyarsk:** Nemik D.B., Pitaev R.R., Altayev V.D., Samokhvalov E.V., Stolbikov Y.Y.; **Moscow:** Zakharova A.V., Balashov I.S., Leonov A.S., Sladkova T.A., Zelenova T.I., Shestakova G.N., Kolganova E.V., Maksimova M.A.; **Novosibirsk:** Shurkevich A.A.; **Omsk:** Loginova E.N., Gudilin V.A.; **Orel:** Zhuravleva L.L., Lobanova G.N., Luneva M.M.; **Orenburg:** Kondratenko V.Y.; **Rostov-on-Don:** Kalacheva N.M., Kolomatskaya O.E., Dubishcheva N.F., Romadina G.V., Chugunova I.B., Skarzhinskaya N.S.; **Ryazan:** Trofimova Y.M., Nikolaeva A.S.; **Tula:** Zubareva L.A., Berberfish L.D., Gorina G.I., Nadezhkina K.N., Yunusova K.N., Nikitina V.F., Dabizha V.G., Renko I.E., Soin I.A.

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

³ Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

⁴ Izhevsk State Medical Academy. Kommunarov ul. 281, Izhevsk, Republic of Udmurtia, 426034 Russia

⁵ Novosibirsk State Medical University. Krasnii pr. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

⁶ Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 460000 Russia

⁷ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

⁸ Out-patient Clinic №3. Komsomolskaya ul. 32, Orel, 302001 Russia

⁹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

¹⁰ Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620014 Russia

¹¹ Kuban State Medical University. Mitrofanina Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

¹² Rostov State Medical University. Suvorova ul. 119, Rostov-on-Don, 344022 Russia

¹³ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Visokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To assess the influence of addition of nicorandil on long-term cardiovascular complications in patients with chronic coronary artery disease (CAD) in the framework of a prospective observational study.

Material and methods. Prospective observational multicenter NIKEA study included 590 patients with stable CAD. All patients were recommended to add nicorandil to their baseline therapy. After 21 months, 547 telephone contacts were made, the life status of 524 people was specified, 23 patients were lost to follow-up. The following complications were registered: death from any cause; non-fatal myocardial infarction (MI); non-fatal stroke; urgent myocardial revascularization; hospitalization due to deterioration of CAD, chronic heart failure (CHF) or atrial fibrillation (AF). In 479 patients, a telephone survey was performed to identify adherence (persistence) to nicorandil – i.e. to verify the continuing the treatment for the prescribed duration.

Results. During the follow-up period, 15 deaths were recorded, the causes of which were as follows: 3 CAD (2 MI, 1 left ventricular aneurysm), 1 pulmonary embolism, 2 CHF; 1 stroke, 1 oncology, 1 bilateral pneumonia. In the remaining 6 cases, the causes of death were not known. Cardiovascular (CV) complications were MI (8 cases in 7 patients, 1 patient had 2 MI in the follow-up period, 3 patients from this group died), stroke in 6 patients (7 cases, 1 patient had 2 strokes, 1 patient died). Urgent percutaneous coronary intervention was performed in 3 patients (in 2 patients due to acute MI, in 1 patient due to unstable angina). During the observation period, 21 people were urgently hospitalized due to deterioration of

clinical condition. According to the results of a medical survey, by the end of the follow-up period, 237 people were not adherent to prescribed nicorandil, and 242 patients took the recommended medication (adherent patients). The main cardiovascular complications and death from any cause ($p < 0.001$) as well as the number of urgent hospitalizations ($p = 0.017$) were significantly more common in non-adherent to nicorandil patients in comparison with adherent patients.

Conclusion. The overall rate of CAD complications in NIKEA study was typical for patients with stable CAD receiving contemporary medical therapy. Addition of nicorandil significantly reduced the rate of CV complications in adherent patients in comparison with non-adherent patients.

Keywords: observational study, nicorandil, stable angina pectoris, treatment adherence.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zagrebelnyy A.V., Lerman O.V., Gaisenok O.V., Gomova T.A., Ezhov A.V., Kuimov A.D., Libis R.A., Matyushin G.V., Mitroshina T.N., Nechaeva G.I., Reznik I.I., Skibitsky V.V., Chesnikova A.I., Dobrynina N.V., Yakushin S.S. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):335-342. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 06.06.2019

Accepted / Принята в печать: 15.06.2019

Несмотря на все более широкое внедрение инвазивных методов реваскуляризации миокарда, фармакотерапия по-прежнему является основополагающим способом лечения у больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Препарат никорандил – активатор калиевых каналов, обеспечивает антиангинальный и антиишемический эффект и входит в ряд средств второй линии для лечения пациентов со стабильной ИБС, стенокардией напряжения [1]. Кроме того, в ряде исследований был продемонстрирован не только клинический эффект никорандила, но и его благоприятное влияние на прогноз у больных ИБС, что существенно укрепляет обоснованность назначения данного препарата с позиций доказательной медицины [2,3].

Несмотря на надежную доказательную базу эффективности и безопасности никорандила, в нашей стране он используется нечасто, в первую очередь, из-за того, что препарат сравнительно недавно появился на российском рынке. Поэтому оценка эффективности и безопасности никорандила в реальной клинической практике, особенно при длительном применении, представляется важной научной и практической задачей.

Материал и методы

Дизайн проспективного многоцентрового наблюдательного исследования НИКЕЯ (изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию) был изложен в предыдущих публикациях [4,5].

В исследование были включены 590 человек. Всем пациентам во время визита включения в исследование в связи с сохраняющимися приступами стенокардии напряжения на фоне стандартной антиангинальной

терапии был рекомендован прием никорандила в дозе 20-40 мг/сут [4]. Медиана наблюдения составила 21 мес (интерквартильный размах 20;23). В среднем через 2 года наблюдения было выполнено 547 телефонных контактов, установлен жизненный статус 524 человек, о 23 пациентах сведений получить не удалось. У 479 пациентов при телефонном опросе была определена приверженность к приему никорандила. Во время очных визитов исследования приверженность к лечению никорандилом диагностировалась с помощью оригинальной анкеты, включающей 4-вопросный тест Мориски-Грина [5]. При телефонном опросе оценивалась устойчивость к терапии (вариант приверженности, определяемый как продолжение терапии в течение рекомендованного периода времени) путем получения информации о приеме никорандила к моменту окончания наблюдения [6].

В данной статье впервые анализируются отдаленные исходы у больных ИБС при длительном применении никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Отдаленные исходы наблюдения регистрировали во время телефонного контакта с больным или его родственниками, выполненного в среднем через 21 мес наблюдения, при этом определялся жизненный статус пациента (жив-умер). В случае смерти делалась попытка установить ее причины (анализ медицинской документации, если смерть произошла в стационаре, и беседа с родственниками).

Кроме того, фиксировалось возникновение всех осложнений и нежелательных событий, включая перенесение нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), нефатальных инсультов, проведение реваскуляризации миокарда по клиническим показаниям, внеплановые госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий. Было заранее сформулировано понятие первичной (комбинированной)

и вторичных (комбинированных) конечных точек. Под первичной комбинированной конечной точкой (ПККТ) понимали смерть от любой причины, развитие нефатального ОИМ, нефатального мозгового инсульта, проведение экстренной реваскуляризации миокарда, госпитализации в связи с декомпенсацией ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий. При возникновении нефатальных событий наблюдение за больным продолжалось, таким образом, у одних и тех же пациентов были зарегистрированы случаи нескольких осложнений, включенных в ПККТ.

Собирались данные о среднем числе приступов стенокардии в неделю и количестве применяемых препаратов короткодействующих нитратов. Также оценивалась одна из разновидностей приверженности к лечению – устойчивость (persistence), продолжительность выполнения больным различных назначений врача [6,7].

На основании данных о приверженности к приему никорандила все больные были разделены на две подгруппы: приверженные к приему этого препарата и неприверженные. В дальнейшем был проведен анализ возникновения сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от факта приверженности к приему никорандила.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0 (IBM, США).

В данном исследовании приводятся только частотные характеристики компонентов ПККТ и их сравнение в группах приверженных и неприверженных к приему никорандила пациентов, без учета цензурированных данных.

Результаты описательной статистики для количественных переменных представлены в виде Me (25%;75%), где Me – медиана, 25%; 75% – интерквартильный размах, для качественных переменных в виде долей (процентов). Для статистического анализа были использованы тест Манна-Уитни (для количественных переменных), критерий независимости χ^2 Пирсона, z критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В конце наблюдения было выполнено 547 телефонных звонков, в 23 случаях получить информацию о пациентах не удалось, в остальных 524 случаях статус больных был определен после контакта с самими больными (509 человек) или их родственниками (15 человек). Таким образом, к концу исследования удалось получить информацию по 524 из 590 включенных в программу НИКЕЯ пациентов, что составляет 89%.

Жизненный статус был определен у 524 человек: 509 человек были живы на момент телефонного контакта (229 женщин [45,0%] и 280 мужчин [55,0%]); 15 пациентов умерли: 6 женщин (40,0%) и 9 мужчин (60,0%).

Причинами 15 летальных исходов в трех случаях была ИБС (2 ОИМ, 1 аневризма левого желудочка); в 1 случае – тромбоз легочной артерии; 1 пациент умер по причине злокачественного новообразования; 2 – пациента в результате декомпенсации ХСН; 1 больной – из-за развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 1 летальный исход был обусловлен двусторонней пневмонией. В остальных 6 случаях причины смерти установить не удалось.

У 7 пациентов за период наблюдения развился ОИМ (у одного из больных за прошедший период было 2 ОИМ). 3 человека из этой группы умерли (1 – от трансмурального ОИМ, 1 – от ХСН, причина смерти третьего пациента неизвестна). У 6 пациентов в течение 21 мес наблюдения было зафиксировано ОНМК, у 1 пациента было диагностировано повторное ОНМК с разницей в 1 мес.

У 18 человек были выполнены операции по реваскуляризации миокарда. Из них одному пациенту сначала было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а затем – операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), 7 больным – АКШ; 10 пациентам выполнено ЧКВ со стентированием. Троем из 18 пациентов ЧКВ было выполнено по экстренным показаниям: двум больным – по поводу ОИМ, одному – по поводу нестабильной стенокардии. Остальным пациентам ЧКВ выполнялось в плановом порядке.

Всего было зарегистрировано 54 осложнения, включенных в ПККТ: у 32 человек по 1 событию, у 9 – по 2 события (всего 18), и у 1 пациента за все время наблюдения было зарегистрировано 4 осложнения.

Структура основных компонентов ПККТ, возникших в ходе программы НИКЕЯ, по результатам наблюдения в течение 21 мес представлена на рис. 1.

Из больных, с которыми был установлен контакт, данные о приверженности были получены для 479 человек: 242 пациента продолжили прием никорандила (были привержены), а 237 – нет.

В табл.1 представлена сравнительная характеристика пациентов двух подгрупп: приверженных и неприверженных к приему никорандила. На основании данных анамнеза основного и сопутствующих заболеваний на этапе включения пациентов в программу различий по полу и возрасту между группами не было. Наиболее очевидными оказались различия, отражающие тяжесть течения ИБС. В первую очередь следует отметить, что пациенты, оставшиеся приверженными к лечению никорандилом к моменту окончания на-

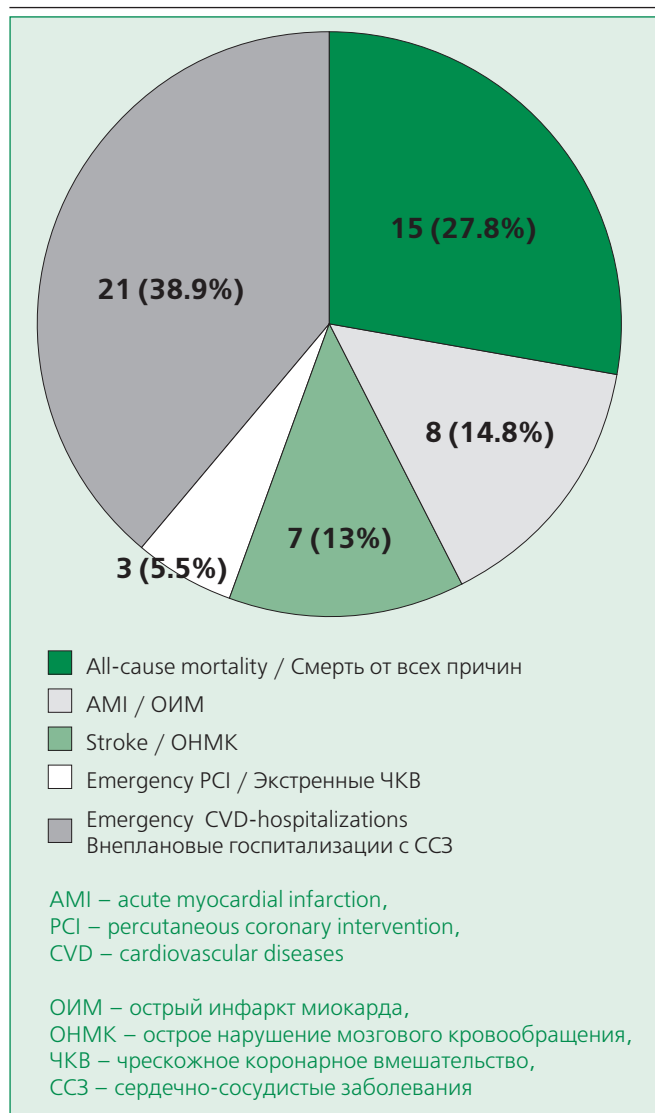


Figure 1. Major cardiovascular complications (components of the primary clinical endpoint) for 21 months of follow-up

Рисунок 1. Структура основных сердечно-сосудистых осложнений (компонентов ПККТ), возникших в течение 21 мес наблюдения

блюдения, значимо чаще имели стенокардию более тяжелого III функционального класса (ФК) по сравнению с неприверженными больными, у которых чаще была диагностирована стенокардия I ФК ($p=0,024$).

Анализ возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в зависимости от их приверженности к приему никорандила представлен в табл. 2. В связи с тем, что приверженность к лечению никорандилом удалось установить только у 479 человек, количество компонентов ПККТ меньше, чем указанное на рис. 1. Также следует подчеркнуть, что при возникновении нефатального осложнения наблюдение за пациентом продолжалось, поэтому у одного больного в течение всего срока наблюдения могло быть зарегистрировано несколько компонентов ПККТ.

Table 1. Comparative characteristics of subgroups of patients who are adherent and non-adherent to nicorandil taking

Таблица 1. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила

Параметр	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p
Женщины, n(%)	119(49,2)	100(42,2)	>0,05
Мужчины, n(%)	123(50,8)	137(57,8)	>0,05
Возраст, лет	64(58;72)	66(60;72)	>0,05
I ФК стенокардии, n(%)	12(5,4)	35(17,2)	<0,0001
II ФК стенокардии, n(%)	157(74,4)	138(68,0)	>0,05
III ФК стенокардии, n(%)	54(24,2)	30(14,8)	<0,0001
ОИМ в анамнезе, n(%)	148(61,2)	148(62,4)	>0,05
МИ в анамнезе, n(%)	9(3,7)	10(4,2)	>0,05
ЧКВ в анамнезе, n(%)	29(12,0)	63(26,6)	<0,0001
АКШ в анамнезе, n(%)	14(5,8)	28(11,8)	0,02
СД 2 типа, n(%)	44(18,2)	63(26,6)	0,027

АКШ – аорто-коронарное шунтирование, МИ – мозговой инсульт,
ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет,
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФК – функциональный класс,
p – уровень статистической значимости

Видно, что любые отдельные компоненты ПККТ чаще встречались у неприверженных к приему никорандила пациентов в сравнении с больными, приверженными к приему этого препарата. Статистически значимые различия продемонстрированы и в частоте госпитализаций по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий: у больных, приверженных к приему никорандила, она была существенно выше, чем у пациентов, неприверженных к его приему.

Также была выполнена оценка базовой терапии, которую получали больные на момент окончания наблюдения (рис. 2). Очевидно, что большинству пациентов были назначены современные лекарственные препараты, положительно влияющие на исходы болезни, в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Обсуждение

Исследование НИКЕЯ является проспективным наблюдательным исследованием, в котором всем пациентам со стабильно протекающей ИБС по клиническим показаниям к терапии было рекомендовано добавить никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА). Средний срок наблюдения за больными составил чуть менее двух лет (в среднем около 21 мес). Следует подчеркнуть, что при выяснении жизненного статуса больных удалось собрать информацию о 524 (89%) из 590

Table 2. The prevalence of complications (components of the primary clinical endpoint) in subgroups of patients who adherent and non-adherent to nicorandil taking

Таблица 2. Частота развития осложнений (компонентов ПККТ) в подгруппах пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила

Параметр	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p (критерий хи-квадрат)
ПККТ общая (все компоненты), n(%)	7(2,9)	32(13,5)	<0,001
Смерть, n(%)	0	3(1,3)	н.п.
ОИМ, n(%)	2(0,8)	6(2,5)	0,27
ОНМК, n(%)	1(0,4)	5(2,1)	0,21
Экстренные реваскуляризации миокарда, n(%)	0	3(1,3)	н.п.
Внеплановые госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, ФП, n(%)	4(2,9)	15(6,3)	0,017

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПККТ – первичная комбинированная конечная точка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; p – уровень статистической значимости; н.п. – не применимо

пациентов, включенных в программу НИКЕЯ. Это свидетельствует о высоком качестве исследования и надежности полученных данных в отношении исходов болезни. Общая смертность во всей когорте больных составила около 2% в год, что в целом соответствует аналогичному показателю, зарегистрированному в ряде других современных наблюдательных исследований (в том числе, регистров) у пациентов со стабильной ИБС, хотя данный показатель подвержен определенным колебаниям, зависит, в первую очередь, от наличия у них сопутствующих заболеваний и от региона проживания включаемых в исследования больных и прочего [8-10]. Это дает право утверждать, что включенная в исследование НИКЕЯ популяция пациентов со стабильно протекающей ИБС была достаточно типичной.

Частота несмертельных осложнений ИБС, среди которых лидировали госпитализации вследствие ухудшения течения основного заболевания, оказалась, как и следовало ожидать, существенно выше частоты летальных исходов. Частота осложнений основного заболевания, по нашему мнению, могла быть существенно выше, если бы наблюдаемая когорта больных не получала достаточно интенсивной базовой терапии ИБС: большинство пациентов принимали современные лекарственные препараты, положительно влияющие на исходы ИБС, назначение которых предусмотрено современными клиническими рекомендациями (статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина).

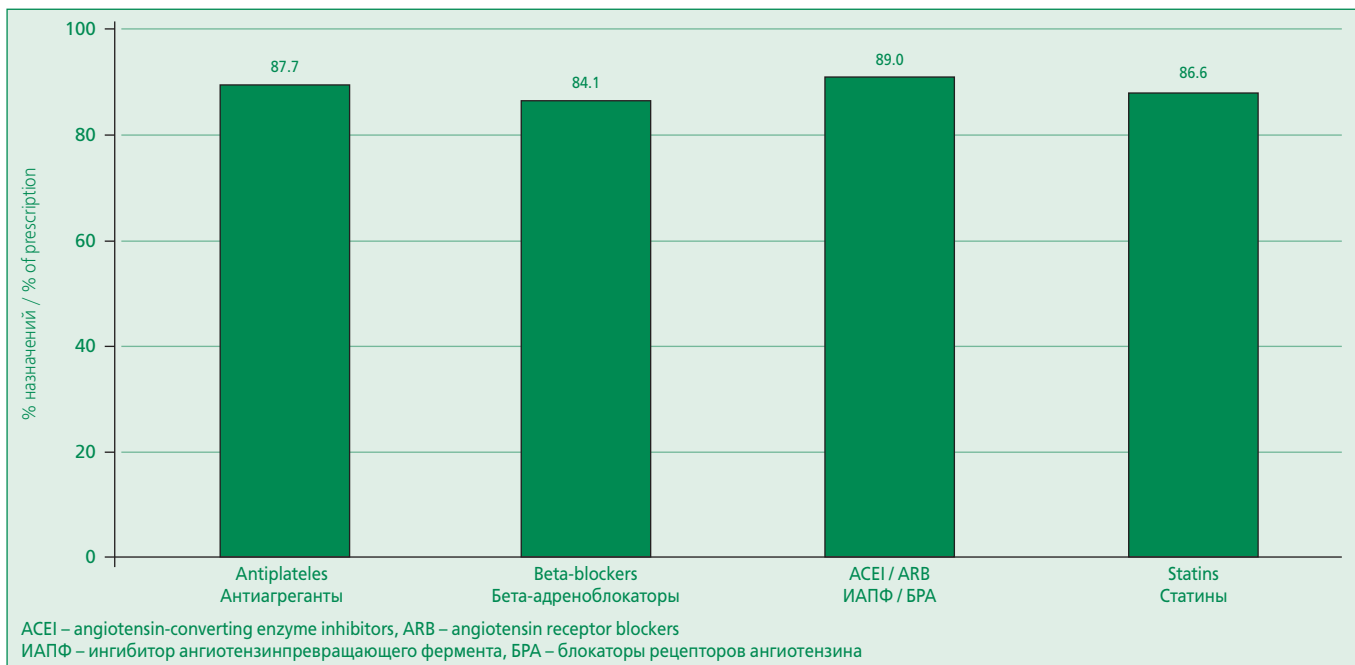


Figure 2. The frequency of prescribing drugs with the effect to the prognosis (from the information during telephone contact)

Рисунок 2. Частота назначения препаратов, влияющих на прогноз (на основании информации при телефонном контакте)

Такое высокое качество базовой терапии, скорее всего, объясняется тем, что проведение исследования курировалось специалистами крупных научных и учебных медицинских центров.

О влиянии добавления никорандила (как и любого другого препарата) на исходы болезни в наблюдательном неконтролируемом исследовании судить достаточно сложно, тем более что он, в соответствии с протоколом исследования, рекомендовался всем больным. Однако, как это и бывает обычно в наблюдательных исследованиях, далеко не все пациенты согласились принимать этот препарат, что позволило, используя специально разработанную для этого исследования анкету и данные врачебного опроса, разделить больных на подгруппы приверженных и неприверженных к приему никорандила. Подобный подход для попытки оценить эффект препарата в зависимости от приверженности пациентов к его приему использовался нами в наблюдательных исследованиях и ранее [11]. Безусловно, такой подход не может претендовать на ту строгость оценки эффекта, которая достигается в рандомизированных клинических исследованиях, поскольку он подвержен влиянию большого количества искажающих факторов.

Очевидно, что пациенты, приверженные и неприверженные к приему никорандила, отличались между собой по ряду признаков, в первую очередь – по тяжести стенокардии. Вполне объяснимо, что более приверженные к приему никорандила больные имели более тяжелое течение стенокардии, что объясняется наличием у препарата очевидного антиангинального эффекта, подтвержденного и результатами других исследований [12-14].

Несмотря на более тяжелую выраженность ИБС в подгруппе пациентов, приверженных к приему никорандила, общая частота осложнений ИБС была выше у больных, неприверженных к приему препарата, в сравнении с пациентами, приверженными к его приему. Эти различия (между приверженными и не-

приверженными пациентами) оказались статистически значимыми при анализе частоты возникновения всех компонентов ПККТ, а также – при анализе частоты внеплановых госпитализаций по поводу ухудшения течения ИБС.

Закключение

Проспективное наблюдательное исследование НИКЕЯ, проводившееся у пациентов со стабильно протекающей ИБС, за практически 2-х летний срок наблюдения выявило в целом типичный для данной категории больных процент возникновения осложнений основного заболевания. В конце исследования была собрана информация о 89% пациентов, что обеспечивает надежность полученных результатов. Основные ССО существенно чаще возникали у больных, неприверженных к приему никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), в сравнении с пациентами, приверженными к приему этого препарата, что косвенно подтверждает результаты ранее проведенного рандомизированного исследования IONA. Для более точного суждения о влиянии никорандила на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС в условиях реальной клинической практики необходим углубленный статистический анализ (с использованием критериев анализа выживаемости), а также более подробная оценка параметров безопасности никорандила.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosure. The NIKEA observation study was performed with the assistance of PIK-FARMA, which in no way affected the opinions of the authors, the results and conclusions of this study.

References / Литература

- 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296.
- 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. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X
- Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995;Suppl 2:237-43.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high-risk patients (NIKEA): Design and first results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(9):75-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;(9):75-82]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):776-86. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(6):776-86. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
- Cramer J.A., Roy A., Burrell A., et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. *Value in Health.* 2008;11(1):44-7. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
- Lukina Y. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Y. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(1):91-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
- Poole-Wilson P.A., Voko Z., Kirwan B.A., et al. For the ACTION investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1928-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehm198.

9. Glynn L.G., Buckley B., Reddan D., et al. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: a cohort study. *British Journal of General Practice*. 2008;58:488-94. DOI:10.3399/bjgp08X319459.
10. Buckley B.S., Simpson C.R., McLeron D.J., et al. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: incident cohort study. *BMJ*. 2009; b3058. DOI:10.1136/bmj.b3058.
11. Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Lerman O.V., et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):297-303 (In Russ.) Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., и др. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):297-303. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303.
12. The IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/j.lancet.2005.03.040.
13. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (ICAD) study. *Circ J*. 2010;74(3):503-9. DOI:10.1253/circj.CJ-09-0649.
14. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the "KVAZAR" study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):654-60 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев Ф.Д. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР». *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):654-60. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Viktoriya P. Voronina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nadezda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Oleg V. Gaisenok – MD, PhD, Head of General Cardiology Department, Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation

Tatyana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Physician on General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Andrey V. Ezhov – MD, PhD, Professor, Chair of General Practitioner and Internal Medicine with the Course of Emergency Medical Care, Izhevsk State Medical Academy

Andrey D. Kuimov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University

Roman A. Libis – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University

Gennady V. Matyushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Tatyana N. Mitroshina – MD, Cardiologist, Out-patient Clinic №3, Orel City

Galina I. Nechaeva – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University

Inna I. Reznik – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Ural State Medical University

Vitaliy V. Skibitsky – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Anna I. Chesnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University

Natalia V. Dobrynina – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Гайсенко Олег Владимирович – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, ОБП УД Президента РФ

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

Ежов Андрей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры Врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Ижевская ГМА

Куимов Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Новосибирский ГМУ

Либи́с Роман Аронович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Оренбургский ГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Митрошина Татьяна Николаевна – врач-кардиолог, поликлиника №3 г. Орел

Нечаева Галина Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, Омский ГМУ

Резник Инна Ильинична – д.м.н., профессор, кафедра терапии, Факультет повышения квалификации и постдипломной подготовки врачей, Уральский ГМУ

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

Чесникова Анна Ивановна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №1, Ростовский ГМУ

Добрынина Наталья Валентиновна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, РязГМУ

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, РязГМУ им. академика И.П. Павлова