

Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. от имени рабочей группы исследования НИКЕЯ

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Рабочая группа исследования НИКЕЯ: Резник И.И. (Екатеринбург), Акулина Е.Н. (Екатеринбург), Ежов А.В. (Ижевск), Шинкарева С.Е. (Ижевск), Гребнев С.А. (Ижевск), Скибицкий В.В. (Краснодар), Кудряшов Е.А. (Краснодар), Фендрикова А.В. (Краснодар), Скибицкий А.В. (Краснодар), Матюшин Г.В. (Красноярск), Немик Д.Б. (Красноярск), Питаев Р.Р. (Красноярск), Алтаев В.Д. (Красноярск), Самохвалов Е.В. (Красноярск), Столбиков Ю.Ю. (Красноярск), Воронина В.П. (Москва), Лерман О.В. (Москва), Гайсенко О.В. (Москва), Дмитриева Н.А. (Москва), Загребельный А.В. (Москва), Захарова А.В. (Москва), Балашов И.С. (Москва), Леонов А.С. (Москва), Сладкова Т.А. (Москва), Зеленова Т.И. (Москва), Шестакова Г.Н. (Москва), Колганова Е.В. (Москва), Максимова М.А. (Москва), Куимов А.Д. (Новосибирск), Москаленко И.В. (Новосибирск), Шуркевич А.А. (Новосибирск), Нечаева Г.И. (Омск), Логинова Е.Н. (Омск), Гудилин В.А. (Омск), Митрошина Т.Н. (Орел), Журавлева Л.Л. (Орел), Лобанова Г.Н. (Орел), Лунева М.М. (Орел), Либис Р.А. (Оренбург), Кондратенко В.Ю. (Оренбург), Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), Калачева Н.М. (Ростов-на-Дону), Коломацкая О.Е. (Ростов-на-Дону), Дубищева Н.Ф. (Ростов-на-Дону), Ромадина Г.В. (Ростов-на-Дону), Чугунова И.Б. (Ростов-на-Дону), Скаржинская Н.С. (Ростов-на-Дону), Добрынина Н.В. (Рязань), Якушин С.С. (Рязань), Буланов А.В. (Рязань), Трофимова Я.М. (Рязань), Николаева А.С. (Рязань), Соколова Л.А. (Санкт-Петербург), Савинова Е.Б. (Санкт-Петербург), Иевская Е.В. (Санкт-Петербург), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Гомова Т.А. (Тула), Зубарева Л.А. (Тула), Берберфиш Л.Д. (Тула), Горина Г.И. (Тула), Надежкина К.Н. (Тула), Юнусова К.Н. (Тула), Никитина В.Ф. (Тула), Дабижа В.Г. (Тула), Ренко И.Е. (Тула), Соин И.А. (Тула).

Цель. Проанализировать нежелательные явления (НЯ) терапии никорандилом по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ, оценить взаимосвязь НЯ с приверженностью лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В исследование было включено 590 человек, которым к базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) был добавлен никорандил. Период наблюдения в среднем составил 21 мес. На запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) пришли 552 человека, а через 21 мес при телефонном контакте (ТК21) удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы. Информация о НЯ лечения никорандилом и приверженности терапии собиралась во время В1, В3 и при ТК21.

Результаты. Из 590 человек лечение никорандилом начали 402 (68,1%) пациента. В течение 21 мес наблюдения было зарегистрировано 35 НЯ у 34 пациентов. Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании не было. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии – в 94% и 42% случаев соответственно. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых трех месяцев лечения препаратом. Как любые НЯ лекарственной терапии, так и НЯ терапии никорандилом в среднем в 3 раза повышали шанс неприверженности рекомендованному лечению ($p=0,004$).

Заключение. Результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с приемом данного антиангинального препарата. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышает шанс неприверженности пациентов лечению в 3 раза.

Ключевые слова: безопасность терапии; никорандил; нежелательные явления; приверженность лечению.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study)

Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. on behalf of the working groups of the observational study NIKEA
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The working group of the NIKEA study: Reznik I.I. (Ekaterinburg), Akulina E.N. (Ekaterinburg), Ezhov A.V. (Izhevsk), Shinkareva S.I. (Izhevsk), Grebnev S.A. (Izhevsk), Skibitsky V.V. (Krasnodar), Kudryashov E.A. (Krasnodar), Fendrikova A.V. (Krasnodar), Skibitsky A.V. (Krasnodar), Matyushin G.V. (Krasnoyarsk), Nemik D.B. (Krasnoyarsk), Pitaev R.R. (Krasnoyarsk), Altaev V.D. (Krasnoyarsk), Samokhvalov E.V. (Krasnoyarsk), Stolbikov Y.Y. (Krasnoyarsk), Voronina V.P. (Moscow), Lerman O.V. (Moscow), Gaisenk O.V. (Moscow), Dmitrieva N.A. (Moscow), Zagrebelny A.V. (Moscow), Zakharova A.V. (Moscow), Balashov I.S. (Moscow), Leonov A.S. (Moscow), Sladkova T.A. (Moscow), Zelenova T.I. (Moscow), Shestakova G.N. (Moscow), Kolganova E.V. (Moscow), Maksimova M.A. (Moscow), Kuimov A.D. (Novosibirsk), Moskalenko I.V. (Novosibirsk), Shurkevich A.A. (Novosibirsk), Nechaeva G.I. (Omsk), Loginova E.N. (Omsk), Gudilin V.A. (Omsk), Mitroshina T.N. (Orel), Zhuravleva L.L. (Orel), Lobanova G.N. (Orel), Luneva M.M. (Orel), Libis R.A. (Orenburg), Kondratenko V.Yu. (Orenburg), Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), Kalacheva N.M. (Rostov-on-Don), Kolomatskaya O.O. (Rostov-on-Don), Dubishcheva N.F. (Rostov-on-Don), Romadina G.V. (Rostov-on-Don), Chugunova I.B. (Rostov-on-Don),

Skarzhinskaya N.S. (Rostov-on-Don), Dobrynina N.V. (Ryazan), Yakushin S.S. (Ryazan), Bulanov A.V. (Ryazan), Trofimova Ya.M. (Ryazan), Nikolaeva A.S. (Ryazan), Sokolova L.A. (St. Petersburg), Savinova E.B. (St. Petersburg), Ievskaya E.V. (St. Petersburg), Vasilyeva L.B. (St. Petersburg), Gomova T.A. (Tula), Zubareva L.A. (Tula), Berberfish L.D. (Tula), Gorina G.I. (Tula), Nadezhkina K.N. (Tula), Yunusova K.N. (Tula), Nikitina V.F. (Tula), Dabizha V.G. (Tula), Renko I.E. (Tula), Soin I.A. (Tula)

Aim. To analyze the adverse events (AEs) of nicorandil therapy based on the results of an observational study of NIKEA, to assess the relationship between the occurrence of AEs treatment and adherence to it in patients with stable angina pectoris.

Material and methods. The study included 590 people who had nicorandil added to the basic therapy of coronary artery disease (CAD). The follow-up period averaged 21 months. There were two visits of 1 and 3 months of follow-up (V1 and V3), and after 21 months, by telephone contact (PhC21), it was possible to obtain information about 524 patients (89% response), 509 of whom were alive. Information about the treatment adherence and AEs of nicorandil was collected during V1, V3 and at PhC21.

Results. Out of 590 people, 402 (68.1%) patients started treatment with nicorandil. During 21 months of follow-up, 35 AEs were registered in 34 patients. There were no serious AEs associated with taking medications in the study. The most frequent AEs of treatment with nicorandil were hypotension and headache, which led to non-adherence to therapy in 94% and 42% of cases, respectively. The majority of AEs (24 out of 35) occurred during the first three months of nicorandil treatment. Both any AEs of drug therapy and AEs of nicorandil therapy, on average, increase the chance of non-adherence to the recommended treatment by 3 times ($p=0.004$).

Conclusion. The results of the NIKEA study confirmed the good safety of nicorandil in patients with stable angina pectoris, the absence of serious adverse events associated with taking this antianginal drug. The most frequent nicorandil AEs were hypotension and headache. Any AEs of therapy increase the chance of patients' non-adherence by 3 times.

Keywords: safety of therapy, nicorandil, adverse events, treatment adherence.

For citation: Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. Martsevich S.Yu. The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

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

Received/Поступила: 19.08.2022

Accepted/Принята в печать: 22.08.2022

Введение

Проблема безопасности лекарственных препаратов является одной из актуальных составляющих фармакотерапии – наиболее распространенного вида медицинского вмешательства на сегодняшний день [1]. Безопасность лекарственных средств оценивается на всех этапах их изучения, однако особое значение приобретают сведения постмаркетинговых исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики [2-4].

Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил – активатор калиевых АТФазных каналов, вызывает расширение коронарных артерий и сбалансированное снижение пред- и постнагрузки на миокард, не оказывая значимого влияния на частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда [5-7]. Препарат рекомендован для лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, стабильной стенокардией напряжения [8]. Также в ряде исследований продемонстрирована эффективность никорандила при микрососудистой ишемической болезни сердца (ИБС) – заболевании с подтвержденной при стресс-тестах ишемией миокарда в отсутствии значимых атеросклеротических стенозов коронарных артерий при коронароангиографии [9]. Подтверждена и способность никорандила в прекардионировании миокарда при малоинвазивных вмешательствах на коронарных сосудах [10]. Перечисленные эффекты никорандила были изучены в исследованиях различного дизайна:

рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), наблюдательных исследованиях (НИ). В настоящее время, несмотря на активное применение препарата в клинической практике на протяжении нескольких десятилетий, продолжают изучаться аспекты эффективности и безопасности никорандила.

Цель работы – анализ нежелательных явлений (НЯ) терапии никорандилом (типичных и более редких) по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ (изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию), а также оценка взаимосвязи возникновения НЯ и приверженности лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании НИКЕЯ изучалось влияние никорандила, добавленного к базисной терапии, на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Протокол и дизайн исследования были представлены в предыдущих публикациях [11, 12].

В исследование было включено 590 человек, период наблюдения в среднем составил 21 мес. К окончанию наблюдения удалось установить жизненный статус 524 пациентов: 509 человек были живы, 15 умерли.

Подробная информация о неблагоприятных исходах по результатам НИКЕЯ представлена в предшествующей публикации [11]. У пациентов с ИБС в течение 21 мес исследования было зарегистрировано 15 летальных исходов, причинами которых стали два случая острого инфаркта миокарда, аневризма левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественное новообразование, двусторонняя пневмония; один пациент умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, два – в результате декомпенсации ХСН; в шести случаях причины смерти установить не удалось [11]. Связи серьезных НЯ, в том числе – летальных исходов с приемом лекарственных препаратов выявлено не было [11, 12].

В данной работе были подробно проанализированы НЯ терапии с установленной связью с приемом никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) при длительном наблюдении пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Информация о НЯ собиралась на протяжении всего исследования: во время очных визитов 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) и при телефонном контакте с больным через 21 мес (ТК21). В индивидуальных регистрационных картах пациентов лечащими врачами заполнялся специальный раздел, в котором указывались дата регистрации НЯ, тип НЯ, препарат, предположительно вызвавший НЯ, связь приема лекарственного средства и зарегистрированного НЯ. Согласно протоколу наблюдательного исследования врачи оценивали связь НЯ с исследуемым препаратом по следующим критериям:

- маловероятная: нет четкой временной связи с приемом никорандила, присутствуют другие факторы (другие лекарства, другие заболевания, обстоятельства), которые могут быть причиной возникновения НЯ.
- возможная: НЯ связано во времени с началом приема никорандила. Развитие НЯ также можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств.
- безусловная: НЯ связано во времени с началом приемом никорандила, уменьшается с отменой никорандила.
- отсутствует: связь между НЯ и никорандилом полностью отсутствует.

Приверженность терапии оценивалась методом прямого врачебного опроса во время визитов В1, В3 и при ТК21. Согласно ранее опубликованным данным прием никорандила начали 402 (68,1%) пациента из 590 человек, включенных в исследование, 188 человек отказались начать прием рекомендованного препарата (первично неприверженные пациенты) [11].

Статистическая обработка данных. Полученные в исследовании данные обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM,

США). Данные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

Результаты

Из включенных в исследование НИКЕЯ 590 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которым к базисной терапии ИБС был добавлен активатор калиевых каналов никорандил, на запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения пришли 552 человека, а через 21 мес удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы.

Характеристики пациентов исследования представлены в табл. 1.

Зарегистрированные во время каждого визита и за все время исследования НЯ никорандила, их связь с приемом препарата, приверженностью к лечению представлены в табл. 2. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии в 94% и 42% случаев, соответственно.

Таким образом, за время наблюдения у 34 пациентов исследования было зарегистрировано 35 НЯ, для которых была установлена связь с приемом никорандила. Это составляет 8,5% от начавших прием препарата 402 больных; 26 пациентов прекратили прием никорандила из-за НЯ терапии. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых 3 мес лечения препаратом.

Во время ТК21 данные по приверженности приему никорандила были получены для 479 человек, из которых 242 продолжали лечение препаратом (9 человек – несмотря на возникшие НЯ), а 237 прекратили его прием на разных этапах исследования (из них 25 – по причине НЯ лечения никорандилом). Следовательно, возникшие НЯ терапии никорандилом в 3 раза повышают шанс неприверженности пациента приему данного антиангинального препарата: ОШ=3,1 95% ДИ 1,4-6,7 ($p=0,004$).

Сведения о НЯ, для которых была установлена связь с приемом других лекарственных препаратов и приверженность пациентов с данными НЯ к приему никорандила представлены в табл. 3.

Пять из восьми пациентов с НЯ терапии другими лекарственными препаратами оказались не привержены приему никорандила. Таким образом, возникновение любого НЯ фармакотерапии ассоциировано с повышением шанса неприверженности больного к рекомендованному лечению: ОШ=2,8, 95% ДИ 1,4-5,5 ($p=0,004$).

Table 1 Characteristics of study patients

Таблица 1. Характеристики пациентов исследования

Параметр	Визит В0 (n=590)	Визит В1 (n=552)	Визит В3 (n=552)	TK21 (n=509)
Мужчины/женщины, n (%)	329 (55,8)/261 (44,2)	302 (54,7)/250 (45,3)	302 (54,7)/250 (45,3)	280 (55,0)/229 (45,0)
ФК стенокардии, n (%)		-		-
I	26 (4)		64 (12)	
II	375 (64)		377 (68)	
III	189 (32)		111 (20)	
Привержены (начали прием)/не привержены к приему никорандила (первично не приверженные), n (%)	402 (68,1)/188 (31,9)	383 (69,4)/150 (30,6)	327 (59,2)/225 (40,8)	242 (50,5)/237 (49,5)
Пациенты, у которых была выполнена оценка приверженности, n	590	533	552	479
Зарегистрированные НЯ терапии никорандилом, n	-	11	10	14
НЯ – нежелательные явления, ФК – функциональный класс				

Table 2. Adverse events of nicorandil in the NIKEA study

Таблица 2. Нежелательные явления терапии никорандилом в исследовании НИКЕЯ

Тип НЯ	Количество НЯ (n)	Связь с приемом никорандила (n)			Пациенты с НЯ (n)	
		маловероятная	возможная	безусловная	привержены	не привержены
Визит В1						
Головная боль	8	0	0	8	5	3*
Гипотония	3	0	3	0	0	3*
Визит В3						
Головная боль	2	0	0	2	2	0
Гипотония	7	0	2	5	0	7
ЖК нарушения	1 ^a	0	1	0	0	1
Телефонный контакт TK21						
Головная боль	2	0	0	2	0	2
Гипотония	8	0	5	3	1	7
ЖК нарушения	2 ^b	0	2	0	0	2
Аллергическая реакция	1 ^c	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
За весь период наблюдения						
Головная боль	12	0	0	12	7	5*
Гипотония	18	0	9	9	1	17*
ЖК нарушения	3	0	3	0	0	3
Аллергическая реакция	1	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
Всего	35	1	13	21	8	26*

* у одного пациента зарегистрированы 2 НЯ терапии никорандилом; ^a обострение язвенной болезни желудка; ^b диарея, гастралгия; ^c зуд

Обсуждение

Несмотря на наличие у никорандила нитратоподобного действия, следствием которого, помимо благоприятных эффектов, может быть головная боль и снижение АД, с развитием симптомов гипотонии, в

целом отмечается хорошая переносимость данного антиангинального препарата. По результатам исследований никорандила, выполненных в конце XX века, отмечены антигипертензивный, антидиабетический, гиполипидемический эффекты препарата, по другим

Table 3. Adverse drug events and adherence to nicorandil in study patients

Таблица 3. Нежелательные явления лекарственных препаратов и приверженность терапии никорандилом у пациентов исследования

ЛС	Тип НЯ	Связь с приемом препарат	Приверженность пациента к приему никорандила	Количество случаев (n)
Небиволол	Кашель, одышка	Возможная	Не привержен	1
Нитроглицерин	Головная боль	Безусловная	Привержен	1
Нифедипин	Покраснение лица	Возможная	Не привержен	1
Амлодипин	Отеки ног	Безусловная	Привержен	2
Аторвастатин	Судороги ног	Маловероятная	Не привержен	1
Периндоприл	Сухой кашель	Безусловная	Не привержен	1
Клопидогрел	Тромбоцитопения	Возможная	Не привержен	1

ЛС – лекарственное средство, НЯ – нежелательные явления

данным выявлена метаболическая нейтральность никорандила и отсутствие у препарата проаритмогенного эффекта, влияния на уровни калия, глюкозы крови, показатели липидного профиля [13, 14]. Большинство нежелательных явлений лечения никорандилом регистрируется в течение первых 3 мес терапии [13, 14]. Это нашло отражение и в результатах НИ НИКЕЯ, согласно которым 60% НЯ препарата были зарегистрированы во время визитов 1 и 3 мес наблюдения.

Типичными НЯ терапии никорандилом, заявленными в официальной инструкции к медицинскому препарату, являются головная боль, тошнота и рвота, гиперемия кожи, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

Обращает на себя внимание факт, что самыми частыми НЯ терапии никорандилом в НИ НИКЕЯ были головная боль и гипотония. Последняя проявлялась разнообразными симптомами в виде слабости, вялости, головокружения, тошноты и общего плохого самочувствия при индивидуально низких цифрах артериального давления (АД). При этом головная боль гораздо реже приводила к прекращению приема препарата, в то время как гипотония в более чем 90% случаев являлась причиной неприверженности к лечению никорандилом.

Более редкие НЯ при лечении никорандилом – желудочно-кишечные реакции, кожная аллергическая реакция в виде зуда и кашель, связь которого с приемом препарата была обозначена как маловероятная, также привели к прекращению приема никорандила.

Головная боль

В РКИ IONA [7] головная боль при приеме никорандила была самым частым побочным эффектом и причиной досрочного выбывания пациентов из исследования: 364 (14,2%) случая в группе никорандила (n=2565) и 81 (3,2%) – в группе плацебо (n=2561). В целом головная боль составила больше половины

от всех зарегистрированных в РКИ IONA нежелательных эффектов лечения никорандилом: 364 (51,6%) из 706 случаев [7]. Согласно обзору Horigaka S. головная боль являлась наиболее частым НЯ при приеме никорандила, однако приводила к неприверженности лишь в 3,5-9,5% случаев [17]. По данным нашего исследования головная боль занимала второе место по частоте среди НЯ терапии никорандилом, 11 из 13 зарегистрированных случаев данного НЯ пришлось на первые 3 мес наблюдения, в каждом третьем случае (5 из 13) головная боль привела к отказу пациента принимать препарат. Тем не менее, доля случаев головной боли у пациентов, начавших прием никорандила (13 из 402), по результатам НИ НИКЕЯ составила всего 3%, а причиной неприверженности данное НЯ стало лишь у 1,2% пациентов, принимавших препарат.

В РКИ КВАЗАР головная боль, так же как в РКИ IONA, являлась наиболее частым НЯ терапии никорандилом и была зарегистрирована у каждого десятого пациента исследования [7, 16]. Частота отказа от дальнейшего приема никорандила вследствие НЯ лечения была такой же, как в НИ НИКЕЯ: каждый третий больной оказался неприверженным приему препарата. Однако следует отметить небольшое количество пациентов, рандомизированных в группу никорандила (n=61) в исследовании КВАЗАР [16].

В систематическом обзоре Y. Hanai и соавт. проводилось сравнение эффективности и безопасности никорандила с другими антиангинальными препаратами (бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) [18]. Было показано, что никорандил значительно чаще вызывал головную боль по сравнению с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция (в 8, 1 и в 2,2 раза соответственно), и не отличался по этому параметру от нитратов пролонгированного действия. Сведений о прекращении лечения в результате развившихся НЯ терапии никорандилом в исследованиях, включенных в данный систематический обзор, не было.

Гипотония

Данные о гипотонии при лечении никорандилом, как правило, менее точны в связи с возможным диагностированием отдельных компонентов данного синдрома (слабости, вялости, сердцебиения, головокружения и даже учащения приступов стенокардии) под видом других НЯ терапии данным препаратом. Так, в исследовании КВАЗАР было выявлено всего 2 случая гипотонии при лечении никорандилом и еще 4 случая перечисленных симптомов, зарегистрированных как отдельные НЯ терапии [16]. В НИ НИКЕЯ синдром гипотонии диагностировался при наличии любых из перечисленных симптомов при регистрации индивидуально низких показателей АД и был самым частым НЯ лечения никорандилом: 17 (48,6%) случаев из 35. Практически во всех случаях развития гипотонии (16 из 17) пациенты отказались от дальнейшего приема препарата.

Желудочно-кишечные реакции

Зарегистрированные в нашем исследовании НЯ со стороны ЖКТ не были расценены лечащими врачами как серьезные, однако во всех случаях привели к неприверженности пациентов к приему никорандила.

К возможному изъязвлению слизистых оболочек ЖКТ на фоне приема никорандила следует относиться очень внимательно, тем более что это диктует необходимость обязательной отмены препарата. Риск возрастает при одновременном приеме никорандила с нестероидными противовоспалительными препаратами [18].

Подробно вопрос ulcerогенного действия никорандила рассматривался в систематическом обзоре U. Pisano и соавт. [18]. Одной из наиболее вероятных гипотез, объясняющих такой эффект препарата, авторы считают воздействие метаболитов никорандила (никотинамида, никотиновой кислоты) при наличии у пациента предрасположенности к изъязвлению слизистых оболочек и кожи, однако окончательного и убедительного доказательства механизма ulcerогенного влияния никорандила к настоящему времени нет [18]. В исследовании НИКЕЯ отмечено редкое возникновение НЯ со стороны ЖКТ (у 3 человек (0,007%) из 402 начавших прием препарата), что согласуется с результатами других исследований препарата Кординик (компания ПИК-ФАРМА) [16, 19]. В то же время в зарубежных обзорах отмечено, что данные НЯ терапии никорандилом встречаются в 1% случаев и относятся к категории «частых» [18, 20].

Следует отметить относительно небольшое общее количество зарегистрированных в НИ НИКЕЯ нежелательные явления терапии никорандилом по сравнению с другими, в том числе, сравнительными исследованиями препарата с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами, где НЯ регистрировались

в 30-35% случаев [21]. Авторы РКИ никорандила КВАЗАР отмечают редкое возникновение побочных эффектов препарата – в 16,4% случаев [16]. По данным РКИ IONA у 706 (27,5%) из 2565 пациентов, рандомизированных в группу никорандила, развились НЯ терапии, приведшие к выбыванию больных из исследования [7]. Тем не менее, в ряде исследований наблюдательного дизайна процент НЯ терапии никорандилом был также невысок, как и в нашем исследовании. Так, по результатам наблюдательного исследования N. Dunn и соавт., НЯ при лечении никорандилом были зарегистрированы у 1,3% больных ИБС, стенокардией напряжения; головная боль – у 0,4% и другие НЯ – у 0,3% пациентов [22].

Возможным объяснением такому значительному расхождению показателей безопасности является неоптимальное репортирование НЯ лечения в наблюдательных исследованиях, особенно – в сравнении с регистрацией сведений по безопасности терапии в рамках РКИ.

Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании зарегистрировано не было. Тем не менее, ранее было показано, что у пациентов, приверженных к приему никорандила, неблагоприятные исходы развивались статистически значимо реже, чем у неприверженных к данному лечению больных [12].

Ограничения исследования. Исследованию НИКЕЯ присущи все ограничения, характерные для НИ, однако проспективный многоцентровый дизайн исследования, большое количество включенных больных, отклик 90% обеспечивают высокую надежность полученных данных, отражающих изучаемые показатели в условиях реальной клинической практики.

Заключение

Результаты НИ НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов со стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с его приемом. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышало шанс неприверженности пациентов к лечению в 3 раза.

Отношения и Деятельность. Наблюдательное исследование НИКЕЯ проведено при спонсорской поддержке компании ПИК-ФАРМА, что не повлияло на результаты исследования и их трактовку.

Relationships and Activities. The NIKEA observational study was sponsored by JSC PIQ-PHARMA, which in no way affected the results of the study and their interpretation.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019;7(3):109-19 (In Russ.) [Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2019;7(3):109-19. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
2. Matveev AV, Krashenninikov AE, Egorova EA, Konyayeva EI. Application of drug-related problems approach to analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs' safety. Pharmacy & Pharmacology. 2019;7(4):215-23. (In Russ.) [Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств. Фармация и Фармакология. 2019;7(4):215-223]. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223.
3. Lupkin S. One-Third Of New Drugs Had Safety Problems After FDA Approval. Shots health news from NPR. 2017 May 9 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2017/05/09/527575055/one-third-of-new-drugs-had-safety-problems-after-fda-approval>.
4. Institute of Medicine. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. Washington, DC: The National Academies Press; 2007. DOI:10.17226/11750.
5. 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. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.305.
6. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con786861.pdf>.
7. 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. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
9. Karpov YuA, Soboleva GN, Erpylova EA. Microvascular angina: issues of diagnosis and treatment 2019 Atmosphere. Cardiology News. 2018;(4):16-27 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения 2019 г. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2018;(4):16-27].
10. Gostishchev RV, Soboleva GN, Samko AN, Osiev AG. Pharmacological preconditioning. focus on nicorandil. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):114-21 (In Russ.) Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое прекондиционирование. в фокусе — никорандил. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(8):114-21. DOI:10.15829/1560-4071-2017-8-114-121].
11. Martsevich SYU, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. 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):335-42 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. 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):335-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
12. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYU. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
13. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity. Eur Heart J. 1993;14(Suppl B):48-52. DOI:10.1093/eurheartj/14.suppl_b.48.
14. Witchitz S, Darmon JY. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9 Suppl. 2:237-43. DOI:10.1007/BF00878471.
15. [Кордирик®. Инструкция по медицинскому применению препарата [цитировано 20.06.2022]. Доступно из: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4915836-d882-4282-a300-5447024e3f99].
16. Martsevich SYU, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the participants of the QUASAR study. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of nicorandil against the background of basic therapy with beta-blockers in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris. Kardiologia. 2016;56(10):30-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология. 2016;56(10):30-4]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.30-34.
17. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. Drugs. 2011;71(9):1105-19. DOI:10.2165/11592300-000000000-00000.
18. Pisano U, Deosaran J, Leslie SJ, Rushworth GF, Stewart D, Ford I, Watson AJ. Nicorandil, Gastrointestinal Adverse Drug Reactions and Ulcerations: A Systematic Review. Adv Ther. 2016;33(3):320-44. DOI:10.1007/s12325-016-0294-9.
19. Sizova ZM, Kozlova NV, Zakharova VL, Shameeva ES. Comparative Assessment Of Effects Of Isosorbide Dinitrate, Isosorbide-5 Mononitrate And Nicorandil On The Frequency Of Angina Attacks And Vasoregulating Endothelial Function In Patients With Ischemic Heart Disease. Kardiologia. 2015;55(2):10-5 (In Russ.) [Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5- мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2015;55(2):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.2.10-15.
20. Beldiev SN, Egorova IV, Gavrilenko NG, et al. Reflection of foreign data on the ulcerogenic effect of nicorandil in domestic publications of 2009-2018. Medicine. 2019;7(2):40-58 (In Russ.) [Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., и др. Отражение зарубежных данных об ulcerогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. Медицина. 2019;7(2):40-58]. DOI:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
21. 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 (In Japanese). DOI:10.1248/yakushi.130.1549.
22. Dunn N, Freemantle S, Pearce G, et al. Safety profile of nicorandil--prescription-event monitoring (PEM) study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999;8(3):197-205. DOI:10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<197::AID-PDS422>3.0.CO;2-T.

About the Authors / Информация об авторах:

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362