

## Систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности никорандила при непродолжительном лечении стабильной стенокардии в сравнении с $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов<sup>1</sup>

Ю. Ханай<sup>1, 2</sup>,  
М. Мита<sup>1</sup>,  
С. Хисинума<sup>1</sup>,  
М. Сёдзи<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Фармацевтический университет Мэйдзи (Meiji Pharmaceutical University), Токио, Япония

<sup>2</sup>Университет Тохо (Toho University), Медицинский центр Омори (Omori Medical Center), Токио, Япония

E-mail: yuuki.hanai@med.toho-u.ac.jp

*В длительном исследовании никорандил значимо снижал частоту возникновения серьезных неблагоприятных коронарных событий у пациентов со стабильной стенокардией. Однако некоторое число работ посвящено непродолжительным исследованиям эффективности препарата в лечении и профилактике симптомов стенокардии. Выполнен метаанализ данных непродолжительных исследований эффективности никорандила в сравнении с другими антиангинальными препаратами при стабильной стенокардии.*

**Ключевые слова:** кардиология, никорандил, стабильная стенокардия, метаанализ,  $\beta$ -адреноблокатор, блокатор медленных кальциевых каналов, нитраты пролонгированного действия.

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты стенокардии и других проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), от которых, согласно имеющимся данным, в Японии ежегодно умирают до 75 тыс. человек [1]. Кроме того, считается, что при стабильной стенокардии, на которую приходится около 60% общего числа случаев стенокардии, повышается риск сердечной смерти в результате развития патологии в нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ) и т.д. Следовательно, стабилизация симптомов стабильной стенокардии и подавление разви-

тия патологии на ранней стадии имеет большое значение не только для повышения качества повседневной жизни, но и для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Являясь препаратом для лечения стенокардии, разработанным в Японии, никорандил оказывает уникальное фармакологическое действие и широко применяется наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами (БАБ) и блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК). Двойственный механизм его действия заключается в подавлении поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки из внеклеточного пространства благодаря повышению проницаемости мембран гладкомышечных клеток (ГМК) кровеносных сосудов для  $\text{K}^+$  и донации оксида азота. Комбинированное воздействие обеспечивает вазодилатацию и антиангинальный эффект [2]. В частности, эффект повышения проницаемости мембран ГМК для  $\text{K}^+$  отличает никорандил от пролонгированных нитратов (лекарств на основе органических нитратов) и БМКК. Кроме того, в многоцентровом исследовании IONA (The Impact of Nicorandil in Angina, Университет Глазго, Великобритания), было доказано снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений при приеме никорандила средней продолжительностью 1,6 года пациентами со стабильной стенокардией, которые принимали никорандил совместно со стандартными препаратами, т.е. получали оптимальную медикаментозную терапию [3].

Эффективность применения БАБ, нитратов и БМКК при лечении стабильной стенокардии уже продемонстрировалась результатами метаанализов и другими работами таких авторов, как P. Heindenreich и соавт. [4], M. Sculpher и соавт. [5], и курсами лечения стабильной стенокардии, установленными клиническими рекомендациями в Европе и США. БАБ, в отношении которых собрано много доказательств их действия, являются препаратами 1-го выбора [6–9]. В то же время число работ, являющихся сравнительными клиническими исследованиями, в которых изучается эффективность никорандила в профилактике симптомов стенокардии и повышении переносимости физической нагрузки, невелико, поэтому данный препарат позиционируется как выбираемый во 2-ю очередь. При этом в японских руководствах по ИБС отсутствует четкое описание применения никорандила при лечении стабильной стенокардии, вследствие чего работы по системному изучению этого препарата вплоть до клинических исследований, включая и японские, отсутствуют, что свидетельствует о недостаточной изученности эффективности никорандила при непродолжительном применении.

В связи с этим в рамках настоящего исследования был проведен систематический сбор информации об исследовательских работах, в том числе японских, касающихся эффекта лечения стенокардии. При этом в качестве критериев эффективности использовались

<sup>1</sup>Статья публикуется в сокращенном виде. Полная версия опубликована в журнале Yakugaku Zasshi (Япония), 2010, vol. 130, №11 (Hanai Y., Mita M., Hishinuma S. et al. Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of P-blockers, nitrates and calcium antagonists // Yakugaku Zasshi. – 2010; 130 (11): 1549–63).

такие параметры, как профилактика симптомов стенокардии, подлежащих лечению на сравнительно ранней стадии, повышение переносимости физической нагрузки. В метаанализе сравнивали эффективность и безопасность никорандила и других стандартных препаратов при лечении стенокардии в течение непродолжительного периода.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При поиске литературы использовались следующие информационные источники – MEDLINE (1966 г. – февраль 2010 г.), Центральный Кокрановский регистр контролируемых исследований (2010 г., вып. 2) и журнал «Игаку Тюо Дзасси» (1983 г. – февраль 2010 г.). Соответствующие публикации выбирали путем систематического поиска ключевых слов и словосочетаний, относящихся к сравнительным исследованиям эффективности и безопасности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, в дополнение к поиску в электронных базах данных был выполнен ручной поиск с использованием списков цитируемой литературы в найденных публикациях.

### КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Выбирали публикации, отвечающие следующим условиям

- дизайн исследования – проспективное сравнительное контролируемое;
- пациенты с подтвержденным диагнозом стабильной стенокардии или пациенты с ИБС, у которых возникали приступы стенокардии напряжения; под стабильной стенокардией понимали стенокардию, при которой приступ купировался применением нитрата короткого действия (НКД) и (или) при пробе с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) выявлялась депрессия сегмента  $ST$ ; при этом наличие или отсутствие в анамнезе ИМ не являлось критерием исключения;
- раздельный прием никорандила, БАБ, нитратов и БМКК; способ приема: перорально;
- период наблюдения: исследования, конечной точкой которых являлись профилактика симптомов стенокардии или повышение переносимости физической нагрузки с длительностью наблюдения не менее 1 нед;
- язык: без ограничений.

Из работ, отвечающих критериям включения в исследование, извлекали следующие данные:

- дизайн исследования;
- число и средний возраст пациентов, являющихся объектами исследования;
- число приступов стенокардии в неделю и количество НКД, принимаемых в неделю до начала приема препаратов и по окончании наблюдения (указано в каждой работе);

- параметры оценки результатов применения ПДФН в начале исследования, до приема лекарственного препарата и через 1 нед его приема по окончании наблюдения (максимальная продолжительность физической нагрузки, продолжительность физической нагрузки до момента депрессии сегмента  $ST=1$  мм и продолжительность физической нагрузки до момента возникновения приступа стенокардии), указанные в каждой работе. Кроме того, из данных о результатах применения ПДФН, в которых указывался промежуток времени от момента приема лекарственного препарата до момента завершения пробы, извлекались данные измерений спустя 1–2 ч (максимальное значение) и 12–24 ч (минимальное значение) после приема препаратов с разделением на подгруппы;
- частота всех побочных явлений, частота головной боли (ГБ), частота сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя и систолическое АД (САД).

**Статистический анализ.** Для интеграции числа приступов стенокардии в неделю, количества принятых за неделю НКД, ЧСС в состоянии покоя и САД использовался метод разности средних значений, так как они оценивались по общей шкале. В отношении параметров оценки ПДФН было вынесено заключение о невозможности осуществления оценки по общей шкале ввиду различий в объемах физической нагрузки, а также различий протоколов проведения проб с физической нагрузкой и других параметров в зависимости от исследований; поэтому интеграция была выполнена с использованием метода стандартизированной разности средних значений. При этом частота всех побочных эффектов и частота ГБ интегрировались методом Мантеля–Хэнзеля. Сначала оценивалась неоднородность результатов посредством Q-критерия, после чего в случаях, когда неоднородность отвергалась, использовалась модель с фиксированными эффектами, а в случаях, если неоднородность не отвергалась, но позволяла установить возможность слияния, – модель со случайными эффектами.

С учетом числа приступов стенокардии в неделю, количества принятых за неделю НКД, а также параметров оценки ПДФН, ЧСС в состоянии покоя и САД безопасность оценивалась с использованием взвешенной разности средних значений (ВРС) и ее 95% доверительного интервала (ДИ) по каждому исследованию, а с учетом степени выраженности побочных эффектов – на основе отношения шансов (ОШ) и его 95% ДИ.

Анализ подгрупп ПДФН интегрировался с помощью стандартизированной разности средних значений, после чего подвергался оценке с использованием ВРС и ее 95% ДИ по каждому исследованию.

Для анализа интеграции применялось программное обеспечение Cochrane Review Manager 5.0.17 (RevMan 5.0.17), а определение достоверной разницы выполнялось при уровне значимости  $\alpha$ , равном 5%.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

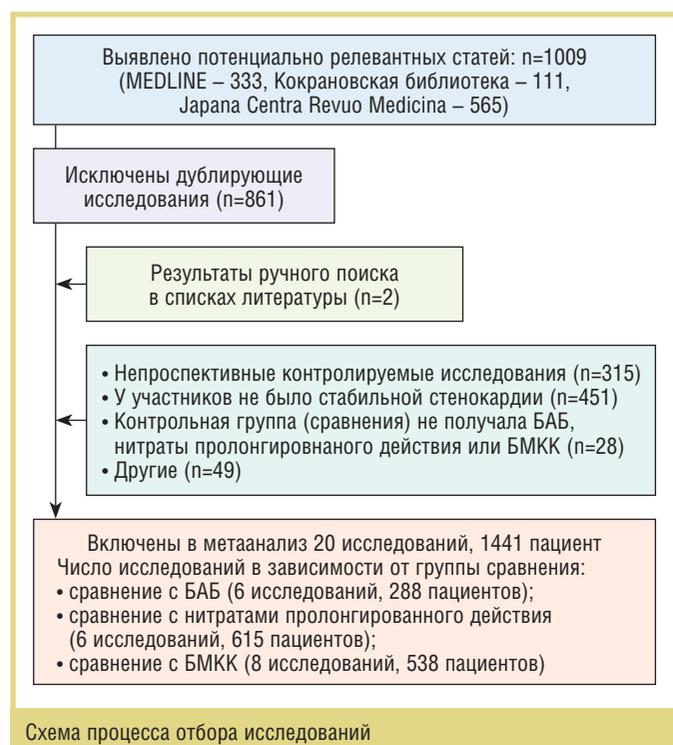
По результатам поиска в MEDLINE были найдены 333 исследовательских работы, в Центральном Кокрановском регистре контролируемых исследований – 111, а в журнале «Игаку Тюо Дэзиси» – 565. После исключения одинаковых исследований и работ, которые находили в разных источниках, а также добавления 2 исследований и работ на основе ручного поиска общее число найденных исследований составило 863. Из них была исключена 1 работа, которую посчитали повторяющейся, в то время как 20 работ соответствовали критериям использования. В 6 работах сопоставляемым препаратом были БАБ [10–15], еще в 6 – нитраты пролонгированного действия [16–21], а в остальных 8 – БМКК [22–29] (см. рисунок).

Общее описание работ, ставших объектами анализа в настоящем исследовании, приведено в таблице. В работах, являющихся объектами анализа, число участников исследований составило от 11 до 246, в то время как доля исследований, в которых число участников было <100, оказалась равной 75%. Суточная доза никорандила в использованных работах составила от 10 до 60 мг, период наблюдения – от 2 до 12 нед, при том что во многих исследовательских работах сравнивался клинический эффект в отношении стенокардии на протяжении нескольких недель.

Исходя из баллов оценки, проводившейся по балльной системе Jadad и соавт. [30], из 20 работ, являющихся объектами анализа, 13 [10, 12–14, 17, 18, 20–22, 25–27, 29] характеризовались высоким качеством исследования, 7 [11, 15, 16, 17, 19, 23, 24, 28] – низким (см. таблицу). Количество участников в публикациях, принятых в настоящий анализ, было невелико, поэтому консолидации подверглись все работы, включая характеризовавшиеся низким качеством исследования.

### СРАВНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА И БАБ

Изучению количества приступов стенокардии и количества использованных за неделю НКД, была посвящена всего 1 работа [10]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: ВРС -1,50 [95% ДИ: -4,09; 1,09]; количество принимаемых НКД: ВРС -1,05 [95% ДИ: -3,67; 1,57]). Изучению ПДФН были посвящены 4 работы [11–14], межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: ВРС -0,12 [95% ДИ: -0,45; 0,21]; продолжительность до момента депрессии сегмента ST=1 мм: ВРС -0,10 [95% ДИ: -0,46; 0,25]; продолжительность до возникновения приступа стенокардии: ВРС 0,17 [95% ДИ: -0,21; 0,55]). Анализ в подгруппах максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН не выявил различий всех значений ВРС на фоне увеличения максимальной продолжительности физической нагрузки до и после вмешательства, продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента ST=1 мм и до момента возникновения приступа стенокардии. Существует вероятность того, что отсутствие различий во временных параметрах оценки ПДФН связано с малой выборкой ввиду незначительного количества подходящих сравнительных исследований никорандила и БАБ. Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 2 работы [10, 14], частоты встречаемости ГБ – 3 [10, 12, 14], ЧСС в состоянии покоя – 3 [10, 14, 15] и САД – 2 [10, 14]. Анализ выявил отсутствие межгрупповых различий в частоте всех побочных явлений и САД (частота всех побочных явлений: ОШ 1,13 [95% ДИ: 0,46; 2,77]; САД: ВРС 2,90 [95% ДИ: -6,75; 12,54]). На фоне никорандила наблюдалась более высокая частота ГБ (ОШ 8,14 [95% ДИ: 2,56; 25,89]), а на фоне БАБ – достоверное снижение ЧСС (ВРС 8,09 [95% ДИ: 3,20; 12,98]). При этом не отмечалось значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений. Подробное описание прекращения лечения отсутствовало.



| Описание исследований                                   |                    |                     |                                 |                                      |                              |                                  |                        |                         |
|---|--------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Публикация  | Страна             | Дизайн исследования | Средний возраст пациентов, годы | Число пациентов, никорандил/контроль | Доза, мг никорандил/контроль | Контрольный препарат (сравнения) | Продолжительность, нед | Оценка по шкале Джадада |
| <i>Сравнение с БАБ</i>                                  |                    |                     |                                 |                                      |                              |                                  |                        |                         |
| Murao S. и соавт., 1982 [10]                            | Япония             | РКИ                 | 56,6–59,2                       | 52/60                                | 15–60/30–60                  | Пропранолол                      | 3                      | 5                       |
| Yamagami T. и соавт., 1986 [11]                         | Япония             | ККИ                 | 53–54,7                         | 7/15                                 | Нп                           | БАБ                              | 2–4                    | 0                       |
| Hughes L. и соавт., 1990 [12]                           | Великобритания     | РКИ                 | 61                              | 19/18                                | 20–40/100–200                | Атенолол                         | 6                      | 4*                      |
| Meeter K. и соавт., 1992 [13]                           | Нидерланды         | То же               | 61–62                           | 38/39                                | 20–40/120–240                | Пропранолол                      | 6                      | 4                       |
| Di Somma S. и соавт., 1993 [14]                         | Италия             | –»–                 | 54,4                            | 10/10                                | 20–40/200                    | Метопролол                       | 6                      | 3                       |
| Tomita F. и соавт., 1994 [15]                           | Япония             | ККИ                 | Нп                              | 10/10                                | 15/60                        | Метопролол                       | 2                      | 2                       |
| <i>Сравнение с нитратами пролонгированного действия</i> |                    |                     |                                 |                                      |                              |                                  |                        |                         |
| Mimura G. и соавт., 1985 [16]                           | Япония             | То же               | 60,5–64,4                       | 35/25                                | 15–30/40–48                  | ИСДН                             | 4                      | 1                       |
| Lai C. и соавт., 1991 [17]                              | Италия             | РКИ                 | 47–70                           | 18/18                                | Нп                           | ИСМН                             | 2                      | 4                       |
| Doring G. (a), 1992 [18]                                | Германия           | То же               | 62,9                            | 63/63                                | 40/40                        | ИСМН                             | 8                      | 5                       |
| Doring G. (b), 1992 [18]                                | Германия           | –»–                 | 58–60,6                         | 32/34                                | 30–60/20–40                  | ИСДН                             | 6                      | 5                       |
| Falcon C. и соавт., 1993 [19]                           | Италия             | –»–                 | 57,7                            | 21 /20                               | 20–40/80                     | ИСДН                             | 6                      | 2                       |
| Udaykumar P. и соавт., 2003 [20]                        | Индия              | –»–                 | 54,9                            | 20/20                                | 10–40/20–80                  | ИСМН                             | 8                      | 3                       |
| Zhu W. и соавт., 2007 [21]                              | Китай              | –»–                 | 55,1–56,6                       | 123/123                              | 15/40                        | ИСМН                             | 2                      | 4                       |
| <i>Сравнение с БМКК</i>                                 |                    |                     |                                 |                                      |                              |                                  |                        |                         |
| Yamada K. и соавт., 1982 [22]                           | Япония             | –»–                 | НП                              | 60/62                                | 15/30                        | Нифедипин                        | 2                      | 5                       |
| Kurogane H. и соавт., 1987 [23]                         | Япония             | ККИ                 | 64,4                            | 16/16                                | 15/30                        | Нифедипин                        | 4                      | 0                       |
| Nakamura Y. и соавт., 1989 [24]                         | Япония             | РКИ                 | 59,4–60,4                       | 17/17                                | 30/90                        | Дилтиазем                        | >2                     | 1                       |
| Sasaki J. и соавт., 1992 [25]                           | Япония             | То же               | 61–65                           | 20/17                                | 15/60                        | Дилтиазем                        | 12                     | 3                       |
| Ulvenstam G. и соавт., 1992 [26]                        | Швеция             | –»–                 | 62,2                            | 29/29                                | 20–40/40                     | Нифедипин                        | 8                      | 4                       |
| Guermontprez J. и соавт., 1993 [27]                     | Франция            | –»–                 | 60,1–60,7                       | 60/63                                | 20–40/180                    | Дилтиазем                        | 12                     | 4                       |
| Ohyama Y. и соавт., 1993 [28]                           | Япония             | ККИ                 | НП                              | 6/5                                  | 15/90                        | Дилтиазем                        | 2                      | 0                       |
| Исследовательская группа SWAN, 1999 [29]                | Швейцария, Австрия | РКИ                 | 62                              | 57/64                                | 20–40/5–10                   | Амлодипин                        | 8                      | 4                       |

**Примечание.** РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ККИ – контролируемое клиническое исследование; ИСДН – изосорбида динитрат; ИСМН – изосорбида мононитрат; Нп – не приведено; \* – приведенные значения были рассчитаны в соответствии с методами, описанными в источнике [30].

### СРАВНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА И НИТРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Изучению количества приступов стенокардии в неделю были посвящены 4 работы [16, 18, 20, 21], изучению количества принимаемых НКД – 2 [16, 21]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: ВРС 0,22 [95% ДИ: -1,22; 1,65]; количество принимаемых НКД: ВРС 0,04 [95% ДИ: -0,88; 0,95]). Изучению ПДФН были посвящены 5 работ [17–21], причем межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: ВРС 0,15 [95% ДИ: -0,03; 0,32]; продолжительность до момента депрессии сегмента ST=1 мм: ВРС -0,02 [95% ДИ: -0,19; 0,16]; продолжительность до возникновения приступа: ВРС 0,17 [95% ДИ: -0,06; 0,39]). Ввиду отсутствия ис-

следований с описанием максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) временных параметров оценки ПДФН для пролонгированных нитратов анализ подгрупп провести не удалось. Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 3 работы [16, 20, 21], исследованию частоты ГБ – 4 [16, 18, 20, 21], ЧСС в состоянии покоя – 3 [17, 18, 21] и САД – 3 [17, 18, 21]. Анализ выявил отсутствие межгрупповых различий частоты побочных явлений (частота всех побочных явлений: ОШ 0,82 [95% ДИ: 0,46; 1,47]; частота ГБ: ОШ 1,04 [95% ДИ: 0,68; 1,58]; ЧСС: ВРС -0,17 [95% ДИ: -1,88; 1,55]; САД: ВРС -0,98 [95% ДИ: -3,67; 1,71]). При этом не отмечалось значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений. Подробное описание прекращения лечения отсутствовало.

### СРАВНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА И БМКК

Изучению количества приступов стенокардии в неделю было посвящено 6 работ [22–26, 29], изучению количества принимаемых НКД – 5 [22, 23, 25, 27, 29]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в профилактике симптомов стенокардии на момент окончания вмешательства (количество приступов стенокардии: ВРС -0,23 [95% ДИ: -1,37, 0,90]; количество принимаемых НКД: ВРС -0,18 [95% ДИ: -0,36; 0,01]). Изучению ПДФН были посвящены 6 работ [23, 24, 26–29], межгрупповые различия также отсутствовали (максимальная продолжительность физической нагрузки: ВРС 0,01 [95% ДИ: -0,20; 0,23]; продолжительность до момента депрессии сегмента  $ST=1$  мм: ВРС 0,06 [95% ДИ: -0,16; 0,29]; продолжительность до возникновения приступа: ВРС -0,01 [95% ДИ: -0,25; 0,23]). Анализ в подгруппах максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) значений временных параметров оценки ПДФН не выявил различий для всех значений ВРС по увеличению максимальной продолжительности физической нагрузки до и после вмешательства, продолжительности физической нагрузки до момента депрессии сегмента  $ST=1$  мм и до момента возникновения приступа стенокардии.

Изучению частоты всех побочных явлений были посвящены 4 работы [22, 26, 27, 29]; частоте встречаемости ГБ – 4 [22, 26, 27, 29]; ЧСС в состоянии покоя – 5 [22–26]; САД – 4 [22, 23, 25, 26]. Анализ показал отсутствие межгрупповых различий в частоте всех побочных явлений и ЧСС (частота всех побочных эффектов: ОШ 1,01 [95% ДИ: 0,76; 1,33]; ЧСС: ВРС 0,22 [95% ДИ: -3,33; 3,76]). У никорандила наблюдалась более высокая частота встречаемости ГБ (ОШ 2,18 [95% ДИ: 1,13; 4,20]), а у БМКК – достоверное снижение САД (ВРС 8,64 [95% ДИ: 3,28; 13,99]). При этом не отмечалось значимых межгрупповых различий в частоте прекращения лечения вследствие побочных явлений. Подробное описание прекращения лечения отсутствовало.

Выполненный метаанализ не выявил достоверных различий в эффективности и безопасности применения никорандила в сравнении со стандартными препаратами при лечении стабильной стенокардии. Показано, что никорандил не уступает существующим стандартным препаратам по всем показателям эффективности. Тем не менее в отношении этих результатов возникает вопрос достаточности статистической мощности. По этой причине показатели эффективности, описываемые в ранее выполненных исследованиях с использованием стандартных препаратов для лечения стенокардии в сравнении с плацебо, использовались в качестве реперных значений. В отношении результатов профилактики приступов стенокардии было принято, что если среднее число приступов стенокардии до лечения

составляло около 10 раз в неделю, то разница по этому показателю после приема препарата в 2 раза в неделю считается клинически значимой; что касается повышения переносимости физической нагрузки, было принято что если средняя максимальная продолжительность физической нагрузки до лечения составляла около 7 мин, то разница по этому показателю после приема препарата, равная 1 мин считается клинически значимой. На основе полученных значений была вычислена статистическая мощность. Для сравнения никорандила и нитратов, а также никорандила и БМКК в отношении профилактики приступов стенокардии статистическая мощность составила примерно 89% в обоих случаях. Для ПДФН статистическая мощность для препаратов первых 2 групп составила около 96%, а для вторых 2 групп – 86%. Таким образом, мощность в каждом случае составила не менее 80%, что является достаточным доказательством в пользу отсутствия разницы по каждому параметру эффективности. С другой стороны, по результатам сравнения никорандила и БАБ, мощность оказалась сравнительно низкой, составив примерно 24% для профилактики приступов стенокардии и около 51% для ПДФН. Таким образом, существует вероятность того, что отсутствие различий во временных параметрах оценки ПДФН относительно времени от момента приема препарата связано с малой выборкой ввиду незначительного числа подходящих сравнительных исследований никорандила и БАБ. Поэтому в дальнейшем желательно выполнить анализ с использованием большего количества данных.

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

В настоящей работе был проведен анализ отдельных подгрупп максимальных (спустя 1–2 ч после приема лекарственного препарата) и минимальных (спустя 12–24 ч после приема лекарственного препарата) временных параметров оценки ПДФН, когда препаратами сравнения были БАБ и БМКК. Значение  $T_{\max}$  для фармакокинетических параметров никорандила составляет 0,63 ч (0,33–2 ч) [31]. Согласно результатам исследований, максимальная концентрация рассматриваемых препаратов в крови достигается через 1–2 ч. В результате при сравнении никорандила с БАБ и БМКК достоверная разница не была подтверждена как для максимальных, так и для минимальных значений, т.е. никорандил, несмотря на короткий период полувыведения, демонстрирует отсутствие суточных изменений временных параметров оценки ПДФН по-

сле нескольких недель от начала приема, что позволяет предположить наличие устойчивого сосудорасширяющего эффекта никорандила [32]. Кроме того, в отличие от пролонгированных нитратов, к никорандилу не вырабатывается толерантность [33] и не требуются перемены в его приеме. Таким образом, клинический эффект никорандила не зависит от режима приема. Как и при приеме стандартных препаратов для лечения стенокардии, повышение приверженности приему никорандила считается важным фактором профилактики приступов стенокардии и повышения переносимости физической нагрузки.

В ходе настоящего исследования была констатирована статистическая разница в подгруппах числа приступов стенокардии в неделю при сравнении с таковым при приеме нитратов пролонгированного действия и БМКК, а также разница в продолжительности применения физической нагрузки до момента депрессии сегмента  $ST=1$  мм при сравнении с БАБ. Разницы в методах применения ПДФН, методах измерения ЭКГ и других методах оценки результатов лечения в используемых работах не наблюдалось.

Что касается результатов сравнения безопасности применения никорандила и стандартных препаратов, то, по результатам метаанализа, частота всех побочных эффектов не различается. Однако если рассматривать побочные действия по отдельности, то по сравнению с никорандилом БАБ достоверно снижали ЧСС, а БМКК значительно снижали САД. Таким образом, учитывая, высокую коронарную специфичность никорандила и отсутствие его влияния на сократимость и проводимость миокарда, можно полагать, что он слабо влияет на ЧСС и САД [33, 34]. Более того, согласно результатам анализа, только на фоне БМКК на основе дигидропиридина (нифедипин, амлодипин), которые, как считается, отличаются высокой сосудистой избирательностью, было зафиксировано явное снижение САД (ВРС 10,63 [95% ДИ: 3,53; 17,74]). Во многих используемых публикациях применялись БМКК на основе дигидропиридина, что могло вызвать значительное влияние на САД. Особую осторожность следует соблюдать также при приеме БМКК пациентами с высоким риском падения. Также следует обратить внимание, что при приеме никорандила ГБ возникает чаще, чем при приеме БАБ и БМКК.

Существует большое количество неясных моментов, касающихся механизма проявления ГБ, однако ранее было показано, что здесь участвует механизм донации оксида азота, что также подтверждается результатами исследования, которые показали отсутствие достоверной разницы между никорандилом и нитратами пролонгированного действия. Тем не менее исходом ГБ, вызванной никорандилом, в большинстве случаев было улучшение состояния при прекращении приема препарата или уменьшении его дозы, в то время как частота усиления симптомов оказалась низкой – 0,3%.



# Кординик®

никорандил

*Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство*



## Европейский стандарт здоровья

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



Per. № - ЛСР 006552/09

[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)

  
пик-фарма  
[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

**Никорандил включен в рекомендации:**

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

Более того, существуют данные, согласно которым в 70% случаев срок, предшествующий проявлению ГБ, составляет не более 2 дней от начала приема препарата [35], поэтому ГБ можно считать достаточно контролируемым побочным явлением при внимательном наблюдении за пациентом на начальном этапе приема препарата.

Кроме того, несмотря на некоторые различия пациентов-участников, степени тяжести стенокардии и других параметров, сопоставление предыдущих длительных сравнительных исследований с участием пациентов со стабильной стенокардией при использовании никорандила и стандартных препаратов показывает, что никорандил достоверно снижает относительный риск (ОР) достижения комбинированных конечных точек сердечно-сосудистых осложнений (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, внеплановая госпитализация из-за боли в груди) даже у пациентов, которые получали оптимальную медикаментозную терапию в исследовании IONA (ОР 0,83 [95% ДИ: 0,72; 0,97]) [3]. Это позволяет предположить положительное влияние на течение заболевания специфического для никорандила механизма повышения проницаемости клеточных мембран для  $K^+$ . В частности, предполагается, что кардиопротективное действие в отношении ишемической гибели клеток сердечной мышцы происходит вследствие открытия митохондриальных  $K^+$ -каналов (mitoK<sup>+</sup>), что обеспечивает снижение риска ИМ, аритмии и смерти от ИБС [36]. В настоящее время данный механизм рассматривается как механизм фармакологического preconditionирования.

В то же время исследование ASIST (The Atenolol Silent Ischemia Study) показало, что БАБ могут снижать риск комбинированной конечной точки (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, жизнеугрожающая тахикардия/фибрилляция желудочков с успешной реанимацией, усугубление стенокардии и реваскуляризация); ОР 0,44 [95% ДИ: 0,26; 0,75]). Однако на этот результат оказал влияние такой компонент, как усугубление стенокардии — при исключении данного события из числа комбинированных конечных точек достоверность различий не была подтверждена. Кроме того, исследование ACTION (A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) не показало влияния БМКК на риск смерти от любых причин и риск сердечно-сосудистых осложнений (острый ИМ, плохо поддающаяся лечению стенокардия, новая выраженная сердечная недостаточность, ишемический инсульт с остаточными травмами и периферическая реваскуляризация); ОР 0,97 [95% ДИ: 0,88; 1,07]) [38]. Что касается пролонгированных нитратов, то отсутствие результатов длительных сравнительных исследований с использованием плацебо указывает на то, что их влияние на исходы не имеют доказательств. Иными словами, в исследовании IONA никорандил демонстрирует

продолжительную эффективность, а результаты данного анализа позволяют предположить, что он не уступает прочим стандартным препаратам для лечения стенокардии даже при непродолжительном применении, что позволяет рассчитывать на его внедрение в качестве одного из стандартных препаратов 1-й линии терапии стабильной стенокардии.

Результаты данного систематического обзора и метаанализа, выполненного по опубликованным исследованиям, показали схожую эффективность и безопасность при непродолжительном лечении стабильной стенокардии применения никорандила, БАБ, БМКК и нитратов пролонгированного действия. Это позволяет рассчитывать на определенные преимущества от применения никорандила в будущем.

## Литература/Reference

1. Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei07/index.html>. Cited 20 February, 2010.
2. Goldschmidt M., Landzberg B., Frishman W. *J. Clin. Pharmacol.* — 1996; 36: 559–72. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x>
3. IONA Study Group. *Lancet.* — 2002; 359 (9314): 1269–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X
4. Heidenreich P., McDonald K. M., Hastie T. et al. *JAMA.* — 1999; 281: 1927–36.
5. Sculpher M., Petticrew M., Kelland J. et al. *Health Technol. Assess.* — 1998; 2 (10): 1–176.
6. The American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc., <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1044991838085StableAnginaNewFigs.pdf>. Cited 5 September, 2010.
7. Fraker T. Jr., Fihn S., Gibbons R. et al. *Circulation.* — 2007; 116: 2762–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187930
8. Fox K., Garcia M., Ardissino D. et al. *Eur. Heart J.* — 2006; 27: 1341–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl001
9. Management of Stable Angina: A National Clinical Guideline. Ed. By Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN / Edinburgh, 2007.
10. Murao S., Kimura E. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1982; 13: 311–26.
11. Yamagami T., Akagami H., Maeda Y. et al. *Current Therapy.* — 1986; 4: 113–29.
12. Hughes L., Rose E., Lahiri A. et al. *Am. J. Cardiol.* — 1990; 66: 679–82.
13. Meeter K., Kelder J., Tijssen J. et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992; 20 (Suppl. 3): 59–66.
14. DiSomma S., Liguori V., Petitto M. et al. *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1993; 7: 119–23.
15. Tomita F., Kohya T., Kaji T. et al. *Therapeutic Reserch.* — 1994; 15: 1437–9.
16. Mimura G., Irei M., Kinjo K. et al. *Jpn. Pharmacol. Ther.* — 1985; 13: 4203–16.
17. Lai C., Onnis E., Solinas R. et al. *Cardiologia.* — 1991; 36: 703–11.
18. Doring G. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992; 20 (Suppl. 3): 74–81.
19. Falcone C., Auguadro C., Chioffi M. et al. *Eur. Heart J.* — 1993; 14 (Suppl): 376.
20. Udaykumar P., Adhikari P., Periera P. *JACM.* — 2003; 4: 205–9.
21. Zhu W., Shan Y., Guo J. et al. *Circ. J.* — 2007; 71: 826–33. <https://doi.org/10.1253/circj.71.826>
22. Yamada K., Takezawa H., Toyama S. et al. *Jpn. J. Clin. Exp. Med.* — 1982; 59: 2079–89.
23. Kurogane H., Minamiji K., Hamamori Y. et al. *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.* — 1987; 17: 721–30.
24. Nakamura Y., Kato S., Handa S. et al. *Therapeutic Reserch.* — 1989; 10: 1331–7.
25. Sasaki J., Saeki Y., Kawasaki K. et al. *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1992; 6: 471–4.
26. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992; 20 (Suppl. 3): 67–73.
27. Gueronprez J., Blin P., Peterlongo F. *Eur. Heart J.* — 1993; 14 (Suppl. B): 30–4.

28. Ohyama Y., Nihei T., Miyata T. et al. *Therapeutic Reserch.* – 1993; 14: 857–61.
29. The SWAN Study Group. *J. Clin. Basic Cardiol.* – 1999; 2: 213–7.
30. Jadad A., Moore R., Carroll D. et al. *Control. Clin. Trials.* – 1996; 17: 1–12.
31. Frydman A. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992; 20 (Suppl. 3): 34–44.
32. Rajaratnam R., Brieger D., Hawkins R. et al. *Am. J. Cardiol.* – 1999; 83: 1120–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00025-9
33. Frampton J., Buckley M., Fitton A. *Drugs.* – 1992; 44: 625–55.
34. Uchida Y. *Jpn. J. Med. Pharm. Sci.* – 1978; 8: 1705–16.
35. Nogi S., Nishiyama T., Akabane F. et al. *PharmaMedica.* – 2003; 21: 163–8.
36. Kato T., Noda K. *Jpn. J. Electrocardiol.* – 2006; 26: 47–55.
37. Pepine C., Cohn P., Deedwania P. et al. *Circulation.* – 1994; 90: 762–8.
38. Poole-Wilson P., Lubsen J., Kirwan B. et al. *Lancet.* – 2004; 364: 849–57.

**SYSTEMATIC REVIEW ON THE SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF NICORANDIL FOR STABLE ANGINA PECTORIS IN COMPARISON WITH THOSE OF  $\beta$ -BLOCKERS, NITRATES AND CALCIUM ANTAGONISTS**

**Hanai Yu.<sup>1,2</sup>, Mita M.<sup>1</sup>, Hishinuma Sh.<sup>1</sup>, Shoji M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Meiji Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Toho University, Omori Medical Center, Tokyo, Japan

*Nicorandil significantly reduced the incidence of major coronary events in patients with stable angina in a long-term trial, although there are few reports on its short-term efficacy in the treatment and prevention of angina symptoms. We performed a meta-analysis of the short-term efficacy of nicorandil compared with antianginal drugs for stable angina.*

**Key words:** cardiology, nicorandil, angina pectoris, meta-analysis,  $\beta$ -blockers, calcium antagonist, nitrate.



**VIII МОСКОВСКАЯ  
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА**

17-19 апреля 2019  
Москва

**ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ**

- > Онкоурология
- > Андрология
- > ДГПЖ
- > Мочекаменная болезнь
- > Реконструктивно-пластическая урология
- > Урогинекология
- > Нейроурология

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ ОБРАЩАЙТЕСЬ:**

{ Константин Алексеев  
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 190  
Моб.: +7 (929) 675-24-46  
E-mail: uroschool@ctogroup.ru

**urostandart.moscow**