

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НИКОРАНДИЛА – ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

**Е. Рябихин**, кандидат медицинских наук,

**М. Можейко**, доктор медицинских наук,

**Ю. Красильникова**

Областной клинический госпиталь ветеранов войн,  
Международный центр «Здоровое долголетие», Ярославль  
E-mail: ryabiev@ya.ru

*Добавление никорандила к стандартной терапии при ишемической болезни сердца позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но также положительно повлиять на эластичность магистральных сосудов и морфофункциональные параметры сердца.*

**Ключевые слова:** кардиология, жесткость сосудов, ишемическая болезнь сердца, качество жизни, никорандил.

Проведенное нами исследование показало безопасность и эффективность лечения новым для России антиангинальным препаратом – никорандилом, который пациенты получали на фоне стандартной медикаментозной терапии [1, 2]. Никорандил обладает свойствами органических нитратов и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Его прием эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивает одновременное снижение пред- и посленагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий, никорандил воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования [3]. При однократном приеме никорандила в дозе 10 или 20 мг за 2 ч до коронарной ангиопластики у больных с острым коронарным синдромом уменьшалась (по сравнению с показателем в контрольной группе) частота повышения уровня тропонина I, а также уровня тропонина (в 3–5 раз по сравнению с верхней границей нормы) [4]. Доказано также, что никорандил способен уменьшать риск тромбообразования [5], стабилизировать коронарную бляшку [6, 7], нормализовать функцию эндотелия [8] и симпатическую нервную активность в сердце [9, 10].

Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, частоту сердечных сокращений, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы; он рекомендован для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности β-адреноблокаторов и антагонистов кальция). Препарат может также использоваться для купирования приступов стенокардии [2].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании IONA добавление никорандила к

оптимальной медикаментозной терапии снизило риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной стенокардией напряжения [11]. С учетом сопутствующей патологии и лучшей переносимости при длительном приеме никорандил можно использовать в качестве препарата 1-й линии в лечении больных со стабильной стенокардией. В этом случае уровень доказанности назначения никорандила максимальный (соответствует 1-му классу), т.е. препарат улучшает прогноз [1]. Исследование JCAD подтвердило возможность снижения частоты инфаркта миокарда с зубцом Q при приеме никорандила [12].

В других работах [13, 14] у пациентов с острым инфарктом миокарда при хирургическом вмешательстве на коронарных сосудах препарат снижал риск развития осложнений.

Эффекты обусловлены возможностью уменьшать кон-трактильность кардиомиоцитов после эпизодов ишемии за счет preconditionирующего действия, а также улучшать функцию эндотелия коронарных сосудов [15]. Рандомизированные клинические исследования с использованием никорандила отечественного производства (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) по отношению к изосорбида-5-мононитрату – увеличение скорости мозгового кровотока и улучшение эректильной функции [16]. Добавление никорандила к стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения сопровождалось достоверным снижением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ( $p=0,003$ ) и уровня фибриногена ( $p=0,042$ ) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы системного воспаления [17]. Показана возможность применения никорандила для коррекции коронарного резерва и дисфункции эндотелия у больных ИБС [18], для улучшения эластичности артериальной стенки [19, 20].

Целью данного исследования было изучить влияние никорандила на эластичность магистральных сосудов, функциональные показатели сердца и качество жизни (КЖ) больных ИБС.

Исследование проводилось с 2013 по 2015 г. как двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета ЯОКГВВ МЦ «Здоровое долголетие». За период наблюдения (48 нед) пациенты приходили на прием к врачу 5 раз: визит включения и 4 контрольных визита: через 2, 12, 24 и 48 нед. В течение этого времени каждому пациенту в дополнение к стандартной терапии назначали никорандил (основная группа;  $n=75$ ) или плацебо (контроль;  $n=75$ ) по 10 мг 3 раза в день.

Критерии включения в исследование: пациенты, подписавшие информированное согласие, в возрасте старше 40 лет с диагнозом стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК), установленным не позднее, чем за 6 мес до включения в исследование, среднее число приступов стенокардии в неделю – не меньше 3.

Критерии исключения: прием никорандила в последние 3 мес, повышенная чувствительность к препарату, нестабильная стенокардия, кардиохирургическое вмешательство в последние 6 мес, инфаркт миокарда в последние 3 мес, инсульт в последние 6 мес, тяжелые нарушения ритма сердца и проводимости, госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии в последние 6 мес, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии согласно клас-

сификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, в период беременности и лактации у женщин, выраженные нарушения функции почек и печени, онкологические заболевания, сахарный диабет, требующий приема препаратов сульфонилмочевины. Прием препаратов, способных повлиять на результаты исследования (глибенкламид, амиодарон, ипидакрин), метаболических препаратов (триметазидин, мелдоний, левокарнитин, ацетил-левокарнитин), препаратов, открывающих калиевые каналы.

Все пациенты (n=150) в качестве базовой терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, антиагреганты, при необходимости – короткодействующие нитраты (табл. 1).

Эффективность терапии определяли на основе анализа влияния терапии на ФК стабильной стенокардии, среднее число приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов в неделю, качества жизни (КЖ) пациента. Пациентам проводили стандартное обследование, включавшее трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) в М- и В-режимах. Прибор ТензиоКлиник типа TL1 вместе с программой ТензиоМед™ применяли для измерения АД и жесткости артерий. Эластические свойства артерий исследовали методом сфигмографии, оценивали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации на аорте (Aix, %). За время распространения пульсовой волны принимают время запаздывания отраженной волны. Показатель Aix характеризует соотношение амплитуды прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны и определяется по формуле:

$$Aix = [(B-A)/\text{ПАД}] \times 100\%,$$

где А и В – амплитуды, соответственно прямой и отраженной составляющих, ПАД – пульсовое АД. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, Aix – отрицательный; в случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, величина Aix становится положительной. Для оценки КЖ использовали Сигетловский опросник для больных стенокардией. Переносимость определяли на основе анализа жалоб пациентов в период лечения.

При статистической обработке полученных данных использовано программное обеспечение SAS (версия 6.12), предусматривающее возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения осуществляли с применением парного непараметрического метода анализа по Уилкоксоу. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ .

Всего в исследовании участвовали 154 пациента, из них 4 выбыли в ходе исследования (1 – из-за переезда, 3 – в связи с низкой приверженностью лечению). Характеристика 150 пациентов, разделенных на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы, завершивших исследование, представлена в табл. 2.

Анализ у обследованных частоты приступов стенокардии и количества принимаемых короткодействующих нитратов продемонстрировал достоверное снижение данных показателей на фоне проводимой терапии в обеих группах. Данные об эффективности проводимой терапии (влияние на КЖ пациентов) представлены в табл. 3.

К 6-му месяцу терапии в группе плацебо отмечено большее число приступов стенокардии, чем в основной группе (соответственно  $12,9 \pm 6,2$  и  $7,4 \pm 6,9$ ;  $p < 0,0001$ ) и

большее количество приемов короткодействующих нитратов ( $4,6 \pm 2,8$  и  $3,9 \pm 3,0$ ;  $p < 0,01$ ). К 12-му месяцу терапии положительная динамика сохранялась в обеих группах. Межгрупповые различия носили достоверный характер, начиная с 24-й недели, и сохранялись до завершения исследования.

Таблица 1  
Медикаментозная терапия обследованных; n (%)

Класс препаратов	Группа плацебо	Группа никорандила
ИАПФ	44 (58,7)	48 (64)
АРА II	21 (28)	27 (36)
$\beta$ -Адреноблокаторы	75 (100)	75 (100)
АМКР	15 (10)	14 (9,3)
Диуретики	38 (50,6)	36 (48)
Ацетилсалициловая кислота	75 (100)	75 (100)
Статины	75 (100)	75 (100)

**Примечание.** Во всех случаях  $p > 0,05$  между группами; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 2  
Характеристика обследованных; n (%)

Показатель	Группа плацебо	Группа никорандила
Всего больных	75 (100)	75 (100)
Мужчины	18 (24)	21 (28)
Женщины	57 (76)	54 (72)
Возраст, годы ( $M \pm \sigma$ )	$71,9 \pm 8,2$	$73,1 \pm 7,6$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$ ( $M \pm \sigma$ )	$31,1 \pm 4,9$	$31,1 \pm 5,2$
Норма	7 (9,2)	4 (5,3)
Избыточная масса тела	9 (12)	8 (10,6)
Ожирение, степень:		
I	27 (36,0)	29 (38,6)
II	24 (32)	27 (36,0)
III	8 (10,6)	7 (9,2)
Курящие	2 (2,6)	3 (4,0)
Артериальная гипертензия в анамнезе	75 (100)	75 (100)
Недостаточность кровообращения	75 (100)	75 (100)
Недостаточность кровообращения с низкой фракцией выброса	20 (26,6)	19 (25,2)
Предшествующий инфаркт миокарда	22 (29,2)	31 (41,2)
Мозговой инсульт	8 (10,6)	10 (13,2)
Сахарный диабет типа 2	16 (21,2)	18 (24,0)
Стабильная стенокардия III ФК	75 (100)	75 (100)
Длительность стенокардии ( $M \pm \sigma$ )	$11,7 \pm 5,2$	$11,4 \pm 4,9$
Число приступов стенокардии за 1 нед ( $M \pm \sigma$ )	$25,1 \pm 8,1$	$27,2 \pm 7,9$
Число потребляемых таблеток нитроглицерина (доз спрея) в неделю ( $M \pm \sigma$ )	$10,8 \pm 5,7$	$11,0 \pm 5,6$

Таблица 3

Частота приступов стенокардии и количество принимаемых короткодействующих нитратов для купирования приступов у обследованных со стенокардией напряжения III ФК ( $M \pm \sigma$ )

Показатель (в неделю)	Группа плацебо			Группа никорандила		
	исходно	через 24 нед	через 48 нед	исходно	через 24 нед	через 48 нед
Число приступов стенокардии	24,8±7,6	12,9±6,2	13,5±6,1	27,0±8,1	7,4±6,9*	6,6±5,8*
Число таблеток нитроглицерина (доз нитроспрея)	10,6±6,0	4,6±2,8	4,7±2,5	11,1±5,8	3,9±3,0**	2,9±2,8**

Примечание. Достоверность различий: \* –  $p < 0,0001$ , \*\* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, положительный эффект терапии никорандилом заключался в достоверно меньшем количестве приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов.

Выраженный и стойкий антиангинальный эффект никорандила объясняется 2 механизмами коронаролитического действия препарата: эффектами органических нитратов и активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [21].

Являясь донатором NO, никорандил приводит к внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата, что способствует увеличению продукции эндотелийзависимого фактора релаксации и приводит к преимущественно дилатации крупных сосудов, т.е. снижению преднагрузки на

ЛЖ. Усиление проводимости ионов калия через мембраны гладких мышечных клеток вызывает гиперполяризацию последних и приводит к усилению расслабления гладких мышц сосудов, включая мелкие артерии, т.е. снижается посленагрузка на ЛЖ.

Исходно у пациентов обеих групп зарегистрированы выраженные изменения эластичности крупных артерий. Достоверные позитивные изменения СРПВ и  $A_{ix}$  отмечали в группе никорандила, начиная с 6-го месяца терапии ( $p < 0,01$ ), что позволяет предполагать дополнительное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [22, 23]. Динамика эффективности влияния проводимой терапии на эластичность крупных артерий отражена в табл. 4.

В группе плацебо динамика СРПВ и  $A_{ix}$  носила положительный характер, но изменения не достигли достоверности за все время исследования.

При проведении ЭхоКГ у 39 пациентов, включенных в исследование, была выявлена низкая фракция выброса – ФВ (<45%) (стенокардия напряжения при низкой фракции выброса – СН-нФВ). У этой когорты пациентов проанализировали влияние никорандила на ремоделирование и функцию ЛЖ. Данные об изменении ЭхоКГ-параметров при СН-нФВ представлены в табл. 5.

По окончании исследования в подгруппе пациентов, получавших никорандил, ФВ ЛЖ возросла на 5,6% ( $p < 0,05$ ), КСО уменьшился на 12,3% ( $p < 0,05$ ). Достоверно увеличилось отношение Е/А на 12,5% ( $p < 0,05$ ). В группе плацебо показатели ЭхоКГ не претерпели достоверных изменений (см. табл. 5). У пациентов с сохраненной ФВ изменений размеров сердца и функции не зарегистрировано. Объяснить влияние никорандила на морфофункциональные параметры сердца можно доказанным у него

Показатели эластичности сосудистой стенки у больных стенокардией напряжения III ФК ( $M \pm \sigma$ )

Таблица 4

Показатель	Группа плацебо			Группа никорандила		
	исходно	через 24 нед	через 48 нед	исходно	через 24 нед	через 48 нед
СРПВ, м/с	12,1±2,3	11,9±2,3	11,6±2,0	11,9±2,1	10,5±2,3*	10,9±2,3*
$A_{ix}$ , %	31,1±6,2	31,2±7,2	30,8±7,1	33,6±8,2	29,9±7,8*	29,5±8,1*

Примечание. \* –  $p < 0,01$  между группами.

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных стенокардией напряжения III ФК, осложненной СН-нФВ ( $M \pm \sigma$ )

Таблица 5

Показатель	Группа плацебо (n=20)		Группа никорандила (n=19)	
	исходно	через 48 нед	исходно	через 48 нед
КДО, мл	141,9±56,6	146,8±53,6	144,4±59,9	139,5±56,1
КСО, мл	83,1±66,6	90,5±63,7	88,6±53,7	77,7±54,2*
УО, мл	58,8	56,3	55,8	61,8*
КДР, см	5,41±0,60	5,49±0,50	5,45±0,60	5,37±0,50
КСР, см	4,3±0,5	4,46±0,50	4,42±0,50	4,18±0,50*
ФВ ЛЖ, %	41,5±3,5	38,4±3,5	38,7±3,1	44,3±3,7*
FS, %	20,5	19,0	19,1	22,2*
ЛП, см	4,3±0,6	4,3±0,6	4,5±0,6	4,4±0,6
Е/А	0,82±0,06	0,83±0,04	0,72±0,04	0,81±0,03*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  между визитами в группе. КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; Е/А – отношение пиковых скоростей трансмитрального диастолического потока.



# Кординик®

никорандил

*Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство*

## Европейский стандарт здоровья

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



Пер. № - ЛСР 006552/09

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



ПИК-ФАРМА

**Никорандил включен в рекомендации:**

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

эффектом улучшать функцию эндотелия и эластичность артерий у больных ИБС. Кроме того, прием никорандила без непосредственного влияния на сократимость миокарда (возможно, за счет дополнительных кардиопротективных свойств, обусловленных воспроизведением эффекта ишемического прекондиционирования) положительно отразился на систолической функции ЛЖ. Таким образом, все описанные механизмы привели к быстрому и стойкому антиангинальному эффекту, способствовали положительному воздействию на ремоделирование и сократительную функцию ЛЖ.

В группе плацебо необходимость в госпитализации за 12 мес исследования в связи с нестабильной стенокардией возникла в 11 (14,6%) случаях, в группе никорандила – лишь 2 (2,6%;  $p=0,016$ ), что свидетельствует о положительном влиянии никорандила на течение ИБС. В ряде исследований отмечена способность никорандила модифицировать течение ИБС [11–13]. Одним из возможных механизмов такого действия является механизм ишемического прекондиционирования, повышающий устойчивость кардиомиоцитов к эпизодам ишемии. Защита кардиомиоцитов от некроза или апоптоза происходит за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов внутренней мембраны митохондрий, что уменьшает перегрузку последних ионами кальция. Таким образом, с одной стороны, никорандил вызывает адаптацию кардиомиоцитов к условиям длительной ишемии, с другой – улучшает кровоснабжение миокарда, оказывая вазодилатирующие эффекты [22].

По влиянию на КЖ терапия в обеих группах оказалась высокоэффективной. Исходно у всех пациентов отмечалось выраженное снижение показателей КЖ в ходе лечения, при анализе КЖ с использованием Сизтловского опросника для больных стенокардией отмечалась положительная динамика показателей в обеих группах (табл. 6).

Лучшая динамика первых 3 показателей (см. табл. 6) отмечалась в группе никорандила (рост соответственно с  $23,9 \pm 3,1$  до  $35,3 \pm 3,2\%$ , с  $53,9 \pm 6,6$  до  $68,8 \pm 7,1\%$  и  $67,5 \pm 6,9$  до  $85,4 \pm 5,1\%$ ). Межгрупповые различия по этим 3 показателям были достоверными с 6-го месяца терапии ( $p < 0,01$ ). В группе плацебо отмечена лишь тенденция к увеличению оценки по шкале «удовлетворенность лечением».

В ходе исследования серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Отмечены лишь головная боль в группе плацебо у 5 (6,6%) больных, в группе никорандила – у 6 (8%), а также снижение до 90 мм рт. ст. систолического АД с появлением головокружения соответственно у 3 (4%) и 4 (5,3%) с последующей нормализацией АД (отмены препаратов не потребовалось).

В обеих группах на фоне стандартного лечения больных со стабильной формой ИБС достигнуто улучшение состояния: урежение приступов стенокардии, уменьшение потребности в приеме короткодействующих нитратов, положительное влияние терапии на физическую и психологическую составляющие КЖ пациентов на фоне хорошей переносимости. При межгрупповом сравнении отмечены достоверные положительные эффекты: в группе никорандила сократилось число госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, у больных уменьшилось количество приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов, улучшились эластические свойства крупных артерий, а также КЖ. При ИБС, осложненной стенокардией напряжения при низкой ФР ЛЖ, добавление никорандила к стандартной терапии позволило улучшить систолическую функцию сердца и уменьшить ремоделирование ЛЖ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) является важной составляющей в комплексной терапии у больных ИБС и оказывает многоплановое корригирующее воздействие на КЖ и течение ИБС, что в сочетании с хорошей переносимостью препарата обеспечивает высокую приверженность больных лечению при длительной терапии.

## Литература

- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2013; 34 (38): 2949–3003.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // *Кардиол. вестн.* – 2015; 3: 3–33.
- Airaksinen K., Huikuri H. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997; 29 (5): 1035.
- Yang J., Zhang J., Cui W. et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2015; 15 (2): 125–31.
- Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S. et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease // *Circ. J.* – 2004; 68: 232–56.
- Izumiya Y., Kojima S., Araki S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* – 2011; 214 (2): 415–21.
- Markham A., Plosker G., Goa K. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects // *Drugs.* – 2000; 60: 955–74.
- Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005; 46 (1): 63–7.

Таблица 6

### Динамика показателей КЖ у больных стенокардией напряжения III ФК ( $M \pm \sigma$ )

Шкала, %	Группа плацебо			Группа никорандила		
	исходно	через 24 нед	через 48 нед	исходно	через 24 нед	через 48 нед
Ограничение физической активности	$23,9 \pm 3,5$	$29,7 \pm 3,0^*$	$33,9 \pm 2,5^*$	$23,9 \pm 3,1$	$32,0 \pm 2,8^*$	$35,3 \pm 3,2^*$
Стабильность стенокардии	$54,1 \pm 7,4$	$59,4 \pm 7,3$	$60,5 \pm 7,5$	$53,9 \pm 6,6$	$69,7 \pm 7,0^*$	$68,8 \pm 7,1^*$
Удовлетворенность лечением	$65,9 \pm 7,5$	$70,2 \pm 7,3$	$72,8 \pm 7,2$	$67,5 \pm 6,9$	$84,8 \pm 5,1^*$	$85,4 \pm 5,1^*$
Уровень восприятия болезни	$67,0 \pm 5,8$	$70,6 \pm 6,6$	$75,2 \pm 6,6$	$66,2 \pm 6,2$	$77,1 \pm 6,4$	$77,0 \pm 6,4$

Примечание. \* –  $p < 0,01$  для межгрупповых различий.

9. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // *J. Nucl. Med.* – 2007; 48 (10): 1676–82.

10. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* – 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.

11. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial // *Lancet.* – 2002; 359 (9314): 1269–75.

12. 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 (JCAD) study // *Circ. J.* – 2010; 74 (3): 503–9.

13. Ishihara M., Sato H., Tateishi H. et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997; 30 (4): 970–5.

14. Rezkalla S., Kloner R. Preconditioning in humans // *Heart Fail. Rev.* – 2007; 12 (3–4): 201–6.

15. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С. и др. Феномен preconditionирования // *Сердце.* – 2013; 12 (4): 199–206.

16. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС // *Сердце.* – 2013; 12 (2): 83–7.

17. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией // *Кардиология.* – 2015; 8 (55): 21–5.

18. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С. и др. Возможности никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // *Сердце.* – 2013; 12 (2): 75–82.

19. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией // *Сердце.* – 2014; 13 (3): 151–5.

20. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // *Сердечная недостаточность.* – 2016; 17 (1): 3–9.

21. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization // *Drugs.* – 2011; 71 (9): 1105–19.

22. Popele van N., Grobbee D., Bots M. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study // *Stroke.* – 2001; 32 (2): 454–60.

23. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Тарасов Д.Л. и др. Скорость пульсовой волны как маркер риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца // *Рос. кардиол. журн.* – 2013; 5 (103): 12–7.

## **CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF NICORANDIL: AN ADDITIONAL OPPORTUNITY TO IMPROVE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STABLE ANGINA**

**E. Ryabikhin**, Candidate of Medical Sciences; **M. Mozheiko**, MD; **Yu. Krasilnikova**  
*Regional Clinical Hospital for War Veterans, International Healthy Longevity  
Center, Yaroslavl*

*Adding nicorandil to standard therapy for coronary heart disease allows for not only improving the quality of life of patients, but also for positively affecting the elasticity of the great vessels and the morphofunctional parameters of the heart.*

**Key words:** cardiology, vessel stiffness, coronary heart disease, quality of life, nicorandil.