

СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПРИНИМАЮЩИХ НИКОРАНДИЛ¹

А. Ешихиса, Ю. Сато, С. Ватанабе,
Т. Екокава, Т. Сато, С. Сузуки,
М. Оикава, А. Кобаяши, Я. Такеиши
Фукусимский медицинский университет, Япония
E-mail: yoshihis@fmu.ac.jp

Эффективные методы лечения больных с сердечной недостаточностью (СН) ишемической этиологии пока полностью не определены. Никорандил – мощное средство расширения коронарных сосудов, антиангинальное средство, потенциально эффективен в снижении смертности больных с СН ишемической этиологии.

Ключевые слова: кардиология, сердечная недостаточность ишемической этиологии, никорандил, сердечная смертность, прогноз.

Использование последних стандартов лечения сердечной недостаточности (СН), таких как применение β -адреноблокаторов и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, способствует снижению смертности больных с СН [1–3]. На долю пациентов с СН ишемической этиологии приходится >50% случаев СН в Европе и Северной Америке и 30–40% – в Восточной Азии, Латинской Америке и странах Карибского бассейна [4]. СН ишемической этиологии ассоциируется с более коротким периодом выживания, чем СН неишемической этиологии [5]. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и пластика митрального клапана, за исключением аортокоронарного шунтирования (АКШ), недостаточно улучшают показатели сердечной смертности больных с СН ишемической этиологии [6–9]. Сообщается, что АКШ в сочетании с фармакотерапией снижает показатели смертности от сердечно-сосудистой патологии за 10 лет [10]. Для переориентации профилактических и терапевтических стратегий и снижения показателей заболеваемости и смертности больных с СН ишемической этиологии необходим более целостный подход.

Никорандил обладает нитратоподобными свойствами и способностью открывать калиевые каналы. Он – мощное периферическое средство расширения коронарных сосудов, используется в качестве антиангинального средства [11]. Недавний метаанализ показал, что применение никорандила в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) не снижает риск реваскуляризации (относительный риск – ОР – 0,95; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,70–1,29) или

смертность от всех причин (ОР – 0,81; 95% ДИ – 0,64–1,02), но уменьшает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР – 0,77; 95% ДИ – 0,69–0,86) [11]. В связи с этим мы поставили перед собой задачу оценить влияние перорального применения никорандила на сердечную смертность у пациентов с СН ишемической этиологии.

Проведено ретроспективное исследование. Последовательно и ретроспективно в Медицинском университете Фукусимы в период 2009–2014 гг. были отобраны 334 пациента с СН ишемической этиологии и разделены на 2 группы в зависимости от перорального приема никорандила на момент выписки из стационара: 1-я группа (n=116) – пациенты, принимавшие никорандил (контролируемая медицинская терапия + никорандил по 5 мг 3 раза в сутки) и 2-я (n=218) – больные, не получавшие никорандил (контролируемая монотерапия). В то время как обычно назначение никорандила осуществлялось на усмотрение лечащего врача, в нашей больнице никорандил назначался пациентам с прогрессирующей ИБС. Диагностика декомпенсированной СН осуществлялась на основании Фрамингемской шкалы рисков [12]. Ишемическая этиология заболевания была подтверждена или сцинтиграфией миокарда, или компьютерной томографией коронарных сосудов сердца – ангиографией – и (или) коронарной ангиографией. Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации ВМА (1975) и утвержден комитетом института по этике проведения исследований на людях. Сравнивались клинические характеристики пациентов обеих групп. Все пациенты находились под наблюдением до 2016 г. Сердечная смерть подтверждалась независимыми и опытными кардиологами; учитывались только случаи смерти, связанные с прогрессированием СН по данным Фрамингемской шкалы рисков [12], с фибрилляцией желудочков, зарегистрированной электрокардиографом или другим устройством, а также с острым коронарным синдромом.



Рис. 1. Сравнение частоты сердечной смерти в группе никорандила (n=116) и группе сравнения (n=218)

¹Статья публикуется в сокращенном виде. Полная версия статьи опубликована в журнале «BMC Cardiovascular Disorders», 2017; №17 (Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017; 17: 141. DOI: 10.1186/s12872-017-0577-3).

Параметр χ^2 был использован для сравнения качественных характеристик. Данные указанных групп сопоставляли, используя t-критерий Стьюдента для независимых выборок и нормального распределения данных и U-критерий Манна-Уитни – при ненормальном распределении данных.

Чтобы оценить потенциальную гетерогенность действия никорандила на сердечную смертность, мы проанализировали связь между приемом никорандила и следующими клинически значимыми переменными, которые различались в группах, и (или) вообще известными факторами риска. Были оценены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса возраст, пол, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), поражение ствола левой коронарной артерии (СЛКА), трехсосудистое поражение (ТСП), случаи ЧКВ, наличие сахарного диабета (СД) и хронической почечной недостаточности (ХПН), применение диализа и использование

β -адреноблокаторов, статинов, антиагрегантных препаратов и нитратов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили с помощью статистического пакета программного обеспечения (SPSS версия. 21,0, IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

В группе пациентов, принимавших никорандил, была большей частота ТСП, АКШ, использования антиагрегантных препаратов и статинов, а также СД, частота использования β -адреноблокаторов и нитратов. В то же время возраст, пол, функциональный класс (ФК) СН по NYHA, частота других сопутствующих заболеваний, концентрация мозгового натрийуретического пептида типа В, С-реактивного белка, общего белка, натрия и ФВЛЖ не различались.

За время наблюдения (в среднем – 963 дня) зарегистрировано 56 сердечных смертей (13 – в группе пациентов, принимавших никорандил, и 43 – в группе больных, леченных

без никорандила). Показатель сердечной смертности был значительно ниже в группе пациентов, принимавших никорандил ($p=0,032$); рис. 1. В анализе с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (см. таблицу), никорандил выступал в роли фактора, предотвращающего сердечную смерть (ОР – 0,512; 95% ДИ – 0,275–0,953; $p=0,035$). Взаимодействие между приемом никорандила и клинически значимыми переменными было смоделировано методом регрессии Кокса. При анализе групп не было обнаружено никакой связи между приемом никорандила и другими важными переменными, которые влияют на уровень сердечной смертности. Среди пациентов с АКШ в анамнезе (рис. 2) частота сердечной смерти была значительно ниже при приеме никорандила, чем без такового ($p=0,019$), и оставалась на высоком уровне у пациентов без АКШ в анамнезе ($p=0,133$).

Исследование показало, во-первых, что пероральный прием никорандила связан с более низкой смертностью от сердечно-сосудистой патологии у больных с СН ишемической этиологии, и этот результат соответствовал таким показателям, как ФВЛЖ, ЧКВ и АКШ, наличие СД, использование β -адреноблокаторов и статинов. Внутривенное введение никорандила показано пациентам, страдающим декомпенсированной СН независимо от ишемической этиологии и положительно влияет

Анализ частоты сердечной смерти на фоне указанных выше клинически значимых переменных и приема никорандила

Показатель		n	ОР	95% ДИ	p	Взаимосвязь значений p
Общее число пациентов		334	0,512	0,275–0,953	0,035	–
Возраст, годы	≥75	143	0,807	0,344–1,890	0,621	0,252
	<75	191	0,380	0,153–0,942	0,037	
Пол	Мужской	255	0,449	0,216–0,932	0,032	0,403
	Женский	79	0,737	0,213–2,547	0,629	
ФВЛЖ	Снижена	244	0,623	0,325–1,192	0,153	0,405
	Сохранена	90	0,245	0,029–2,102	0,200	
СЛКА	Есть	19	1,240	0,000–3,420	0,581	0,968
	Нет	315	0,492	0,259–0,934	0,030	
ТСП	Есть	85	0,672	0,244–1,849	0,441	0,482
	Нет	249	0,425	0,188–0,962	0,040	
ЧКВ	Да	245	0,556	0,272–1,138	0,108	0,646
	Нет	89	0,422	0,120–1,483	0,179	
АКШ	Да	69	0,181	0,036–0,897	0,036	0,128
	Нет	265	0,718	0,366–1,409	0,336	
СД	Есть	207	0,412	0,177–0,957	0,039	0,361
	Нет	127	0,742	0,296–1,858	0,523	
ХПН	Есть	229	0,434	0,217–0,871	0,019	0,206
	Нет	105	1,252	0,280–5,596	0,769	
Диализ	Да	44	0,338	0,073–1,568	0,166	0,595
	Нет	290	0,557	0,282–1,100	0,092	
Прием β -адреноблокаторов	Да	278	0,483	0,229–1,022	0,057	0,469
	Нет	56	0,830	0,273–2,523	0,743	
Прием статинов	Да	220	0,720	0,324–1,604	0,422	0,425
	Нет	114	0,400	0,139–1,153	0,090	
Прием антиагрегантных препаратов	Да	299	0,600	0,316–1,140	0,119	0,907
	Нет	35	0,041	0,000–215,058	0,464	
Прием нитратов	Да	78	0,551	0,188–1,616	0,277	0,814
	Нет	256	0,474	0,219–1,027	0,058	



Кординик®
никорандил

Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство



Европейский
стандарт
здоровья

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



Per. № - ЛСР 006552/09

Реклама

www.nicorandil.ru


пик-фарма
www.pikfarma.ru

на насосную функцию сердца, ФК СН по NYHA, функцию ЛЖ, микрососудистую циркуляцию в миокарде, давление заклинивания в капиллярах легочной артерии (ЛА), давление в ЛА и периферическое сопротивление [13], а пероральный прием никорандила уменьшает частоту первичной комбинированной конечной точки: смерть от любых причин и госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний

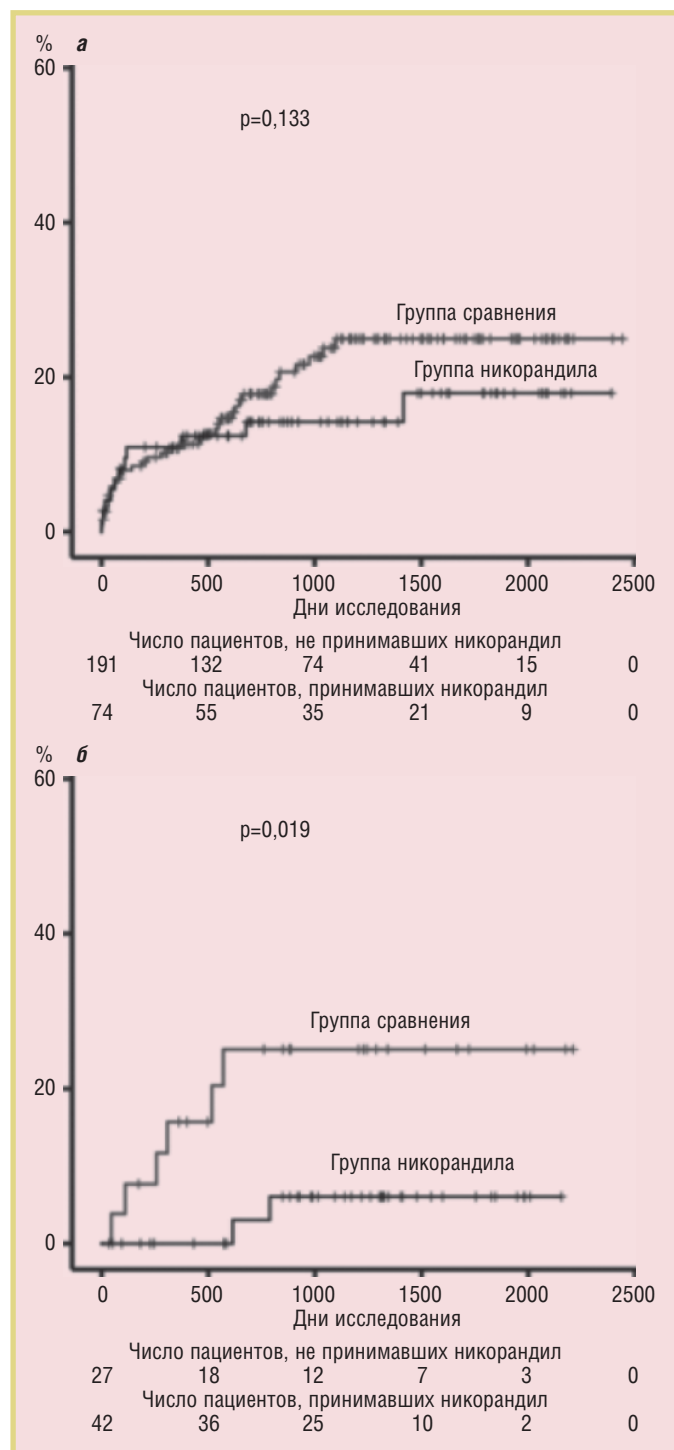


Рис. 2. Частота сердечной смерти у пациентов, принимавших и не принимавших никорандил; а – без АКШ в анамнезе (n=265); б – с АКШ в анамнезе (n=69)

Никорандил включен в рекомендации:

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

(ОР – 0,35; 95% ДИ – 0,16–0,54) [13]. Пероральный прием никорандила подавляет активность симпатической нервной системы, предотвращает ремоделирование ЛЖ у пациентов с СН (ФВЛЖ < 45%, ишемическая этиология – 43,5%) и может уменьшить частоту сердечных осложнений (сердечная смертность: ОР – 0,502; 95% ДИ – 0,268–0,940; клинически значимые неблагоприятные сердечные события: ОР – 0,436; 95% ДИ – 0,266–0,715) [14]. Данные предыдущих исследований [13, 14] частично совпадают с нашими результатами.

Ранее было продемонстрировано благоприятное действие никорандила на деятельность сердечно-сосудистой системы: снижение преднагрузки и посленагрузки; улучшение перфузии миокарда; защита кардиомиоцитов от ишемического повреждения; предотвращение Ca²⁺-перегрузки благодаря открытию аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов; противовоспалительный, антипролиферативный, антиапоптозный и антиаритмический эффекты; защитное действие в отношении эндотелия сосудов, митохондрий и модулирующих энергию функций; сохранение функции почек [11, 13, 14].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование характеризуется несколькими ограничениями. Во-первых, это – нерандомизированное и ретроспективное исследование одного учреждения; выборка объектов исследования была относительно небольшой; отмечается потенциальное смещение выборки и факторов, которые могут быть ответственны за полученные данные. Во-вторых, использованы только переменные, полученные на этапе госпитализации, без учета изменений в медицинских параметрах и в лечении после выписки. В-третьих, результаты не выявили наличия причинно-следственной связи между использованием никорандила и улучшением показателей сердечной смертности.

Таким образом, результаты исследования следует рассматривать как предварительные; тема исследования подлежит дальнейшему изучению на большей выборке и с рандомизацией. Следует, однако, заключить, что никорандил снижает смертность от сердечно-сосудистой патологии у больных с СН ишемической этиологии.

Авторы благодарят Kumiko Watanabe, Tomiko Miura и Hitomi Kobayashi за их значительный вклад в оказание технической помощи и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. – 2016; 37 (27): 2129–200.

2. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013; 62 (16): e147–239.

3. Fonarow G., Albert N., Curtis A. et al. Incremental reduction in risk of death associated with use of guideline-recommended therapies in patients with heart failure: a nested case-control analysis of IMPROVE HF // J. Am. Heart Assoc. – 2012; 1 (1): 16–26.

4. Khatibzadeh S., Farzadfar F., Oliver J. et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis // Int. J. Cardiol. – 2013; 168 (2): 1186–94.

5. Felker G., Shaw L., O'Connor C. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002; 39 (2): 210–8.

6. Smith P., Puskas J., Ascheim D. et al. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation // N. Engl. J. Med. – 2014; 371 (23): 2178–88.

7. Mohr F., Morice M., Kappetein A. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial // Lancet. – 2013; 381 (9867): 629–38.

8. Deja M., Grayburn P., Sun B. et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial // Circulation. – 2012; 125 (21): 2639–48.

9. Velazquez E., Lee K., Deja M. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // N. Engl. J. Med. – 2011; 364 (17): 1607–16.

10. Petrie M., Jhund P., She L. et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) // Circulation. – 2016; 134 (18): 1314–24.

11. Luo B., Wu P., Bu T. et al. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and meta-analysis of the literature // Int. J. Cardiol. – 2014; 176 (3): 661–9.

12. McKee P., Castelli W., McNamara P., et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study // N. Engl. J. Med. – 1971; 285 (26): 1441–6.

13. Zhao F., Chaugai S., Chen P. et al. Effect of nicorandil in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc. Ther. – 2014; 32 (6): 283–96.

14. Kasama S., Toyama T., Iwasaki T. et al. Effects of oral nicorandil therapy on sympathetic nerve activity and cardiac events in patients with chronic heart failure: subanalysis of our previous report using propensity score matching // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014; 41 (1): 144–54.

DECREASED CARDIAC MORTALITY WITH NICORANDIL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

A. Yoshihisa, Y. Sato, S. Watanabe, T. Yokokawa, T. Sato, S. Suzuki, M. Oikawa, A. Kobayashi, Y. Takeishi

Department of Cardiovascular Medicine, Fukushima Medical University

Effective treatments in heart failure (HF) patients with ischemic etiology have not been fully established. Nicorandil, combination of nitrate component and sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener, is a potent vasodilator of coronary and peripheral vessels and has been used as an antianginal agent. Nicorandil is potentially effective for reducing mortality in patients with ischemic HF.

Key words: cardiology, ischemic heart failure, nicorandil, cardiac mortality, prognosis.