

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-18>

## Влияние никорандила на ишемическое прекондиционирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2

**Ж. Сизова**, доктор медицинских наук, профессор,

**В. Захарова**, кандидат медицинских наук,

**Н. Козлова**

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**E-mail:** sizova-klinfarma@mail.ru

*Сравниваются возможности фармакологической коррекции коронарного резерва традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом и их влияние на ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом типа 2 (СД2).*

*У больных ИБС и СД2 препаратом выбора при долгосрочной терапии является никорандил, более эффективный, чем традиционные нитропрепараты, и способный инициировать ИП миокарда. Никорандил эффективно корректирует дисфункцию эндотелия, не вызывая развития толерантности и не снижая эффективности при одновременном приеме сахароснижающей терапии.*

**Ключевые слова:** кардиология, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет типа 2, ишемическое прекондиционирование, эндотелиальная дисфункция, никорандил, Кординик.

**Для цитирования:** Сизова Ж., Захарова В., Козлова Н. Влияние никорандила на ишемическое прекондиционирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 // Врач. – 2018; 29 (10): 72–77. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-18>

Основные направления исследований в кардиологии — поиски путей максимального снижения смертности больных от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности от ишемической болезни сердца (ИБС). Значительные достижения в области медикаментозной терапии и внедрение в широкую клиническую практику хирургических методов лечения ИБС тем не менее не могут на сегодняшний день радикально снизить этот показатель. Очевидно, что патогенез заболевания многогранен, и одним из наиболее перспективных направлений современной кардиологической науки является попытка воздействовать на ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда, в том числе фармакологическими методами.

Физиологический феномен, называемый ИП, был открыт в 1984 г. R. Lange и соавт., которые в экспериментальном исследовании показали, что истощение резервов адентозинтрифосфата (АТФ) после коротких эпизодов ишемии меньше, чем после однократного эпизода ишемии [1]. Таким образом, кратковременные эпизоды ишемии миокарда способствуют защите миокарда от повреждений, связанных с более длительной и агрессивной ишемизацией [2]. Этот защитный механизм позволяет «закалить» сердце и защитить его от серьезного ишемического повреждения, а в случае развития такового — надеяться на лучший прогноз. Однако в клинической практике патологические процессы, сопутствующие заболевания, а также характер терапии могут существенно влиять на ИП — блокировать его или инициировать. Одно из таких сопутствующих заболеваний, негативно влияющих на ИП и течение ИБС в целом, — сахарный диабет типа 2 (СД2).

По данным эпидемиологических исследований последних лет, численность пациентов с СД в последнее десятилетие повсеместно увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2040 г. СД будут страдать 642 млн человек [3]. В России, согласно данным федерального регистра, к началу 2017 г. на диспансерном учете состояли 4,35 млн человек (3,0% населения), из них 92% (4 млн) — с СД2, 6% (255 тыс.) — с СД типа 1 и 2% (75 тыс.) — с СД других типов. Результаты российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что реально диагностируется лишь 50% всех случаев СД2. Таким образом, истинное число больных СД в России — не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [3].

Наличие СД2 крайне неблагоприятно сказывается на адаптации миокарда к ухудшению кровоснабжения, угнетая ИП. Новой стратегией в фармакологической защите сердца от ишемических повреждений является использование средств, воздействующих на АТФ-зависимые каналы. Эти средства способны обеспечивать высокую концентрацию АТФ в прекодиционированном органе, тем самым препятствовать гибели клеток и способствовать их лучшему энергетическому обеспечению.

Значительный интерес в связи с этим представляет изучение антиишемической эффективности препаратов группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил. На сегодня накоплен значительный опыт его использования у больных со стабильным течением ИБС [4–7], однако исследований, посвященных оценке сравнительной эффективности никорандила и нитропрепаратов у больных ИБС в сочетании с СД2, не проводилось.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва и влияния на ИП у больных ста-

бильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 54 больных ИБС: 24 (44,4%) мужчины и 30 (55,6%) женщин (средний возраст — 63,5±9,8 года) со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК) и СД2. По ФК стенокардии больные распределялись так: II ФК — у 30 (55,6%) больных, III ФК — у 24 (44,4%); средний ФК стенокардии составил 2,44±0,24. В анамнезе 19 (35,2%) больных имелся инфаркт миокарда (ИМ), причем у 6 (31,6%) из них — 2 ИМ (табл. 1). Такая высокая частота повторных ИМ, зарегистрированная в нашем исследовании, согласуется с ранее полученными данными. Исследованиями установлено, что наличие диабета ассоциировано с риском развития повторных ИМ [8]. После ИМ до 55% больных СД2 переносят фатальные осложнения в ближайшие 5 лет, в то время как у больных без СД они наступают в 30% случаях, а повторный ИМ развивается у больных СД2 на 60% чаще, чем у больных без СД2 [9].

Средняя длительность СД2 составила 125,7±28,3 мес, средний уровень гликированного гемоглобина — 7,1±0,5%, сопутствующая артериальная гипертония (АГ) диагностирована у 50 (92,6%) больных.

Все пациенты до включения в исследование получали назначенную им ранее традиционную терапию ИБС (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, статины и др.), кроме нитропрепаратов

Показатель	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=18)
Число больных, n (%):			
мужчины	8 (44,4)	7 (38,9)	9 (50,0)
женщины	10 (55,6)	11 (61,1)	9 (50,0)
Средний возраст, годы	63,8±8,4	63,6±10,5	63,3±8,3
Длительность СД2, мес	128,7±29,9	122,9±27,6	125,3±27,9
Гликемия натощак, ммоль/л	6,8±1,0	6,9±0,8	6,9±1,1
ФК стенокардии, n (%):			
II	9 (50,0)	11 (61,1)	10 (55,6)
III	9 (50,0)	7 (38,9)	8 (44,4)
Средний ФК стенокардии	2,5±0,1	2,1±0,2	2,3±0,2
Число больных с ИМ в анамнезе, n (%)	6 (33,3)	6 (33,3)	7 (38,9)
Число ИМ в анамнезе, n (%):			
1	4 (66,7)	4 (66,7)	5 (71,4)
2	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (28,6)
АГ, n (%):			
I степени	7 (41,2)	6 (37,5)	6 (35,3)
II степени	10 (58,8)	10 (62,5)	11 (64,7)

или никорандила. Однако на фоне лечения пациенты нуждались в дополнительной антиангинальной и антиишемической терапии. В качестве антиангинального и антиишемического средства больным назначали либо активатор калиевых каналов никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), либо традиционные нитропрепараты—изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (И5МН). Длительность лечения составила 24 нед.

Для анализа влияния никорандила, ИСДН и И5МН на коронарный резерв и ИП (косвенная оценка) использовались методы анализа динамики клинических проявлений заболевания, результаты пробы с дозированной физической нагрузкой и холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ).

При статистическом анализе пользовались параметрическими и непараметрическими методами для показателей с негауссовским распределением с применением корреляционного анализа по Спирмену, критерия Уилкоксона для парных сравнений, медианного теста (с использованием  $\chi^2$ ) для множественных независимых групп; различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ корреляции переменных производился методом Спирмена ( $r$ ); связь между показателями оценивалась как сильная при  $r > 0,7$ , как связь средней силы — при  $r$  от 0,3 до 0,7, как слабая — при  $r < 0,03$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследование, произвольным образом были распределены в 3 группы: 1-я группа ( $n=18$ ) — пациенты, принимающие никорандил; 2-я группа ( $n=18$ ) — принимающие ИСДН; 3-я группа ( $n=18$ ) — И5МН.

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиничко-анамнестическим показателям, а также по характеру базисной терапии ИБС и СД2.

Через 12 нед лечения исследуемыми препаратами выявлена наибольшая эффективность ИСДН как по

влиянию на среднюю частоту приступов стенокардии в неделю ( $-59,5\%$ ;  $p < 0,05$ ), так и на средний ФК стенокардии ( $-47,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). В группах И5МН и никорандила (в указанной последовательности по убыванию) снижение числа приступов стенокардии в неделю (соответственно  $-57,8$  и  $-51,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) и уменьшение среднего ФК стенокардии (соответственно  $-43,4$  и  $-40,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) было менее выраженным.

Через 24 нед лечения уменьшение среднего числа приступов стенокардии в неделю в группе никорандила составило  $82,1\%$  ( $p < 0,05$ ) от исходной величины, а средний ФК стенокардии снизился на  $56,0\%$  ( $p < 0,05$ ). В группе И5МН динамики практически не наблюдалось: среднее число приступов стенокардии уменьшилось на  $60,5\%$ , а средний ФК стенокардии — на  $47,8\%$  ( $p < 0,05$  в обоих случаях) по сравнению с показателями до лечения. Антиангинальная эффективность ИСДН при длительной терапии до 24 нед снизилась, поскольку среднее число приступов стенокардии уменьшилось на  $56,8\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями, а средний ФК стенокардии — на  $42,9\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ИБС и СД2 выявлена наибольшая эффективность никорандила в уменьшении среднего числа приступов стенокардии и среднего ФК стенокардии при длительной, до 24 нед, терапии. Из традиционных нитропрепаратов преимущество имел И5МН, не снижавший антиангинальной эффективности к 24-й неделе лечения, тогда как ИСДН, оказывая максимальное антиангинальное действие к 12-й неделе лечения, снижал свое влияние к 24-й неделе.

Антиишемическую эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике толерантности к физической нагрузке по результатам велоэргометрического теста (ВЭМ); табл. 2. По данным этого теста косвенно судили также о возможности фармакотерапии оказывать влияние и на ИП миокарда. Прямая оценка в данном случае имеет существенные ограничения, основное из которых — проблема этического характера, которая не позволяет создавать у пациентов несколько ишемических эпизодов и прогнозировать точное время наступления ишемии. Однако по динамике повторных тестов с дозированной физической нагрузкой наряду с динамикой стенокардического синдрома мы можем опосредованно судить о защитном влиянии фармакотерапии от последующих эпизодов ишемии.

Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы (см. табл. 2). Антиишемическую эффективность сравниваемых препаратов оценивали по изменению времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 и 24 нед лечения.

По результатам выполнения повторных ВЭМ-тестов (рис. 1) выявлено также преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами. Через 12 нед лечения у больных всех групп (никорандил, ИСДН и И5МН;  $p < 0,05$  во всех случаях) установлен достоверный

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Время нагрузки, с	279,5±42,7	281,3±45,6	277,5±44,4
Общий объем выполненной работы, Вт•мин	179,4±48,3	183,4±47,7	178,8±49,7
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,54±0,43	1,56±0,45	1,56±0,48
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	222,8±26,7	224,2±27,1	222,5±27,5
Время восстановления ЭКГ до исходной, с	226,8±61,3	227,1±67,2	226,2±64,8



**Кординик®**  
никорандил

Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство



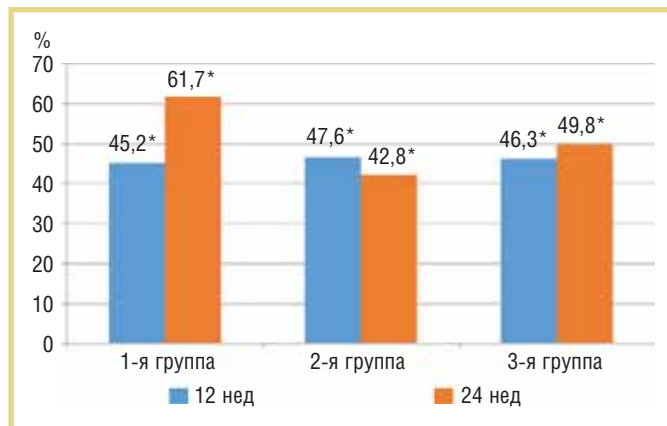
**Европейский  
стандарт  
здоровья**

прирост продолжительности нагрузки (без достоверных различий между группами) до появления приступа стенокардии или изменения на ЭКГ соответственно на 45,2; 47,6 и 46,3%. Однако через 24 нед лечения только в группе никорандила отмечен существенный прирост указанного показателя до 61,7% ( $p < 0,05$ ), тогда как при лечении нитратами – более скромные показатели: в группе ИСДН прирост продолжительности нагрузки составил на 42,8% ( $p < 0,05$ ), что хуже результатов через 12 нед, а в группе И5МН – всего на 49,8% ( $p < 0,05$ ).

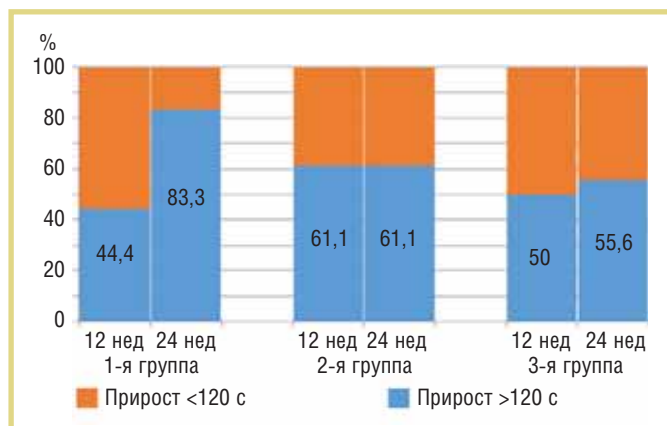
Отдельно проанализирован прирост продолжительности нагрузки на  $\geq 120$  с, свидетельствующий о высокой эффективности антиишемической терапии. Через 12 нед лечения указанный прирост нагрузки выявлен соответственно у 8 (44,4%), 11 (61,1%) и 9 (50%) больных в группах никорандила, ИСДН и ИСМН (рис. 2). Через 24 нед лечения высокая антиишемическая эффективность определена у 15 (83,3%) больных 1-й группы, у 11 (61,1%) – 2-й и у 10 (55,6%) – 3-й.

Таким образом, по данным ВЭМ-теста, наибольшая антиишемическая эффективность выявлена у никорандила, который продемонстрировал прогрессивное на-

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



**Рис. 1.** Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения; \* –  $p < 0,05$



**Рис. 2.** Динамика прироста продолжительности нагрузки  $\geq 120$  с у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения по данным ВЭМ-теста



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»



растание от 12-й к 24-й неделе лечения толерантности к физической нагрузке при проведении повторных нагрузочных тестов. В противоположность никорандилу, у ИСДН снижалась эффективность от 12-й к 24-й неделям лечения. Прирост толерантности к физической нагрузке при лечении И5МН от 12-й к 24-й неделям лечения был несущественным, но и снижения эффективности, как в группе ИСДН, не наблюдалось.

Антиишемическая эффективность сравниваемых препаратов и возможность их влияния на ИП миокарда оценивалась также по данным ХМ ЭКГ. Результаты ХМ ЭКГ до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН приведены в табл. 3.

Исходные показатели ХМ ЭКГ (число эпизодов ишемии миокарда, средняя длительность эпизодов ишемии, интервал смещения сегмента ST) у больных 3 групп были сопоставимы. После 12 и 24 нед лечения никорандилом, ИСДН и И5МН число эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда достоверно снизилось во всех группах. В группе никорандила оно через 12 нед лечения уменьшилось на 44,0% ( $p < 0,05$ ); через 24 нед отмечена дальнейшая динамика в виде снижения числа эпизодов ишемии на 88% ( $p < 0,05$ ). В группе ИСДН через 12 нед лечения данный показатель достоверно снизился на 47,8% ( $p < 0,05$ ), тогда как через 24 нед уменьшения числа эпизодов ишемии не наблюдалось – снижение на 34,8%. В группе И5МН после 12 нед терапии данный показатель снизился на 48% ( $p < 0,05$ ),

а спустя 24 нед динамика среднего числа эпизодов ишемии была незначительной – на 48% ( $p < 0,05$ ); рис. 3.

Средняя продолжительность эпизодов безболевой и болевой ишемии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН достоверно снизилась во всех группах. В группе никорандила она через 12 нед лечения уменьшилась на 31,5% и составила  $249 \pm 63$  с ( $p < 0,05$ ), а через 24 нед отмечена дальнейшая динамика в виде уменьшения продолжительности эпизодов ишемии на 48,1%, что составило  $189 \pm 35$  с ( $p < 0,05$ ). В группе ИСДН через 12 нед лечения средняя продолжительность эпизодов ишемии составила  $239 \pm 71$  с, что соответствует достоверному снижению на 33,2% ( $p < 0,05$ ), тогда как через 24 нед снижение продолжительности эпизодов ишемии было менее выраженным – на 29,9%, что соответствует  $251 \pm 42$  с ( $p < 0,05$ ). В группе И5МН после 12 нед терапии этот показатель уменьшился на 30,5%, или на  $258 \pm 53$  с ( $p < 0,05$ ), спустя 24 нед он снизился незначительно – на 36,6%, или на  $239 \pm 51$  с ( $p < 0,05$ ).

Результаты ХМ ЭКГ продемонстрировали высокую антиишемическую эффективность никорандила, превосходящую таковую у ИСДН и И5МН, в отношении влияния на эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда, что также позволяет косвенно судить о возможности инициирования ИП преимущественно при фармакотерапии активатором калиевых каналов никорандилом.

Особого внимания в нашем исследовании заслуживал анализ сахароснижающей терапии, получаемой больными ИБС и СД2 из-за потенциального взаимодействия лекарственных средств.

Среди больных ИБС и СД2, включенных в исследование, не было пациентов, получавших инсулин. Пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию бигуанидами (100% больных), производными сульфанилмочевины (ПСМ) – 83,3% больных, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (12,9%), ингибиторами Na-глюкозного котранспортера 2-го типа (7,4%) и агонистами рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (1,85%).

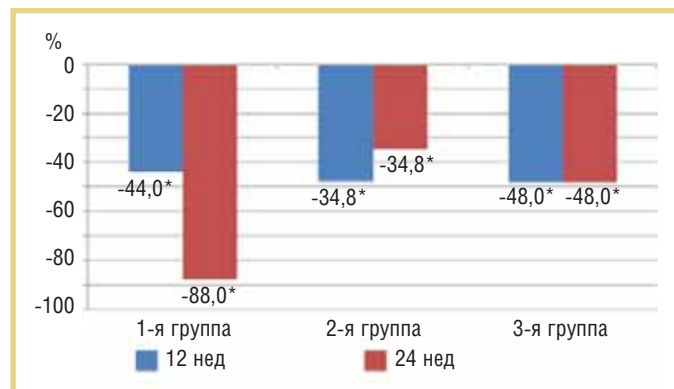
В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 в отсутствие специфических противопоказаний рекомендован метформин. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS, в группе лечения метформином продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы, отмечено снижение риска развития ИМ на 39% ( $p = 0,01$ ) и общей смертности на 36% ( $p = 0,01$ ) [10, 11].

Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиваться целевого уровня HbA1c. В этом случае терапию осуществляют комбинацией 2 и даже 3 сахароснижающих препаратов. Несомненно, наиболее частая комбинация при СД2 – метформин и ПСМ [12]. При этом ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме  $\beta$ -клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами кле-

Таблица 3

**Результаты ХМ ЭКГ у больных ИБС и СД2 до начала лечения (M $\pm$ m)**

Группа	Число эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST)	Средняя длительность эпизодов ишемии, с	Интеграл смещения сегмента ST, мкВ $\cdot$ мин (максимальный в эпизоде ишемии)
1-я	2,5 $\pm$ 0,4	364 $\pm$ 39,3	6907 $\pm$ 612,1
2-я	2,3 $\pm$ 0,3	358 $\pm$ 41,6	6701 $\pm$ 582,4
3-я	2,5 $\pm$ 0,6	371 $\pm$ 52,2	6843 $\pm$ 792,2



**Рис. 3.** Динамика частоты эпизодов ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ под влиянием терапии; \* –  $p < 0,05$

ток сердечно-сосудистой системы, что приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ИП, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [13, 14]. Никорандил, являясь активатором АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, потенциально может утрачивать эффективность при одновременном назначении с ПСМ.

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов на поверхности  $\beta$ -клеток. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ИП и вазодилатации, т.е. в подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии [15]. Специально проведенные исследования на искусственных саркоплазматических  $K$ -АТФ-каналах показали, что ПСМ обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфонилмочевины (SUR1) и меньшим сродством (неселективные ПСМ) или не обладают сродством вообще (селективные ПСМ) к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B [16]. Несмотря на способность некоторых ПСМ связываться с АТФ-зависимыми  $K^+$ -каналами кардиомиоцитов, они не угнетают защитный процесс ИП, инициированный никорандилом, вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, а не митохондриальных  $K^+$ -каналов кардиомиоцитов, на которые воздействует никорандил [17].

Суммируя полученные данные, можно констатировать большую антиангинальную и антиишемическую эффективность никорандила, чем традиционных нитропрепаратов, у больных ИБС и СД2, обусловленную уникальным механизмом действия никорандила, предполагающим способность инициировать ИП. Заслуживает интереса и то, что все пациенты в группе никорандила получали комбинированную сахароснижающую терапию метформином и ПСМ, прием которых не привел к снижению эффективности никорандила.

Таким образом, активатор калиевых каналов никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) обладает значительными преимуществами перед традиционными нитропрепаратами (ИСДН и И5МН) в коррекции коронарного резерва при долгосрочной терапии у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК с СД2. Не отмечено развития привыкания к никорандилу и снижения его эффективности при длительной терапии. Никорандил у больных ИБС с СД2, оказывающий выраженное антиангинальное и антиишемическое действие, не снижает эффективности на фоне пероральной сахароснижающей терапии, включая прием ПСМ. Данные повторных нагрузочных тестов и результаты ХМ ЭКГ косвенно подтверждают способность никорандила инициировать кардиопротективные процессы ИП миокарда у больных ИБС с СД2.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Rezkalla S., Kloner R. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* – 2007; 12: 201–6.
2. Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н. и др. Фармакологическое preconditioning. В фокусе – никорандил // *Рос. кардиол. журн.* – 2017; 8: 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121.
3. Дедов И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* – 2017; 20 (1S): 1–112.
4. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мономитратом у больных ИБС // *Сердце.* – 2013; 2 (12): 83–7.
5. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией // *Сердце.* – 2014; 13 (3): 151–5.
6. 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.
7. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР // *Рос. кардиол. журн.* – 2017; 2: 91–7.
8. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии.* – 2007; 5: 19–22.
9. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения // *Сахарный диабет.* – 2005; 3: 34–8.
10. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Сахарный диабет.* – 2010; 3: 80–2.
11. Holman R., Paul S., Bethel M. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008; 359: 1577–89.
12. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность // *Фарматека.* – 2015; 13: 32–7.
13. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета 2 типа // *Мед. совет.* – 2016; 3: 6–9.
14. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С. и др. Феномен preconditioning // *Сердце.* – 2013; 12 (4): 199–206.
15. Baxter G. Role of adenosine in delayed preconditioning of myocardium // *Cardiovasc. Res.* – 2002; 55: 483–94.
16. Lee T., Chou T. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003; 88: 531–7.
17. Strojek K., Yoon K., Hruby V. et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have in adequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2011; 13: 10.

## EFFECT OF NICORANDIL ON MYOCARDIAL ISCHEMIC PRECONDITIONING IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Professor Zh. Sizova, MD; V. Zakharova, Candidate of Medical Sciences; N. Kozlova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

*The possibilities of pharmacological correction of the coronary reserve with traditional nitroso-containing drugs and the potassium channel activator nicorandil and their effects on myocardial ischemic preconditioning (IP) were compared in patients with ischemic heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). In patients with CHD and T2DM, nicorandil is the drug of choice for long-term treatment, which is more effective than traditional nitroso drugs and is able to initiate myocardial IP. Nicorandil is effective in correcting endothelial dysfunction, without causing the development of tolerance and without reducing the efficacy in the co-use of glucose-lowering therapy.*

**Key words:** cardiology, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, ischemic preconditioning, endothelial dysfunction, nicorandil, Kordinik.

**For citation:** Sizova Zh., Zakharova V., Kozlova N. Effect of nicorandil on myocardial ischemic preconditioning in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus // *Vrach.* – 2018; 29 (10): 72–77. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-10-18>