

8. Chahine R. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina // L. Am. Coll. Cardiol. – 1993; 21 (6): 1365–70.
9. Petkar S. et al. Amlodipine monotherapy in stable angina pectoris // Indian Heart J. – 1994; 46 (2): 85–8.
10. Rinaldi C. et al. Randomized, double-blind crossover study to investigate the effects of amlodipine and isosorbide mononitrate on the time course and severity of exercise-induced myocardial stunning // Circulation. – 1998; 98 (8): 749–56.
11. Deanfield J. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994; 24 (6): 1460–7.
12. Pitt B. et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT investigators // Circulation. – 2000; 102 (13): 1503–10.
13. Nissen et al. For the CAMELOT investigators // JAMA. – 2004; 292: 2217–26.
14. ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. – 2002; 288: 2981–97.
15. Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) study // Am. Heart J. – 2003; 145: 1030–5.
16. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet. – 2004; 363: 2022–31.
17. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005; 366 (9489): 895–906.
18. Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy In Patients Living with Systolic Hypertension // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 2417–28.
19. Packer M., O'Connor C., Ghali J. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group // N. Engl. J. Med. – 1996; 335: 1107–14.
20. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2010; 11 (1): 57.
21. Liebson P., Grandits G., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS) // Circulation. – 1995; 91: 698–706.
22. Kloner R., Sowers J., DiBona G. et al. Sex- and age related antihypertensive effects of amlodipine. Amlodipin Cardiovascular Community Trial. // Am. J. Card. – 1996; 77: 713–22.

EARLY POSTINFARCTION THERAPY IN A FEMALE PATINT WITH HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

Professor I. Sokolov, MD; E. Gafanovich, Candidate of Medical Sciences
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

The paper considers principles in the management of patients with concomitant diseases, such as coronary heart disease, hypertension, and their natural outcome – chronic heart failure (CHF). A combination of perindopril and amlodipine is proposed as a possible modality for medication correction. It is easy-to-use, improves quality of life in patients, and enhances their treatment compliance. The paper describes a clinical case of incorporating the combination drug Prestans in the early postinfarction combination therapy in a female patient with hypertension and CHF.

Key words: perindopril, amlodipine, ischemic heart disease, hypertension, chronic heart failure.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АКТИВАТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ – НИКОРАНДИЛА С ИЗОСОРБИД-5-МОНОНИТРАТОМ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

Е. Булахова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
О. Кореннова¹, доктор медицинских наук, профессор,
М. Кондрашева², **О. Камионко**², **Н. Пасечная**²
¹Омская государственная медицинская академия
²Городская клиническая больница №4, Омск
E-mail: sab.pro@mail.ru

В терапии стабильной стенокардии никорандил характеризуется рядом преимуществ по сравнению с нитратами. Так, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождается достоверным улучшением показателей кровоснабжения головного мозга, улучшением эректильной функции и качества жизни, снижением числа госпитализаций, лучшей переносимостью. Полученные результаты важны при выборе тактики медикаментозной терапии данной категории пациентов.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, антиангинальные препараты, активатор калиевых каналов никорандил, нитраты.

Основная цель медикаментозной терапии больных ИБС – улучшение прогноза; предупреждение инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Другой важной задачей терапии является уменьшение числа приступов стенокардии и, таким образом, улучшение качества жизни (КЖ) пациентов. При сохранении приступов стенокардии на фоне терапии β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, статинами, антиагрегантами для устранения и уменьшения приступов стенокардии используются нитраты.

Нитраты оказывают отчетливое антиангинальное и антиишемическое действие при ИБС. Однако попытки доказать их способность улучшить прогноз жизни больных, перенесших ИМ, оказались безрезультатными [1]. Кроме того, нитратам присущ ряд недостатков: сравнительно часты побочные эффекты, в первую очередь головная боль, привыкание при длительном приеме [2].

Альтернативой нитратам может стать антиангинальный препарат никорандил с двойным механизмом действия. Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, поэтому обладает свойствами органических нитратов и активаторов калиевых каналов, сбалансированно снижает пред- и постнагрузку на миокард, обеспечивая хорошую переносимость препарата. Открывая аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимые калиевые каналы, никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, что приводит к периферической вазодилатации и коронаро-расширяющему действию, закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов (снижение влияния перегрузкой ионами кальция), уменьшению гиперсокращения кардиомиоцитов во

время реоксигенации (основной фактор повреждения миокарда при реперфузионном синдроме), укорочению интервала действия и рефрактерного периода (действие на проаритмические факторы). Открытие никорандилом АТФ-зависимых калиевых каналов внутренней мембраны митохондрий ослабляет влияние перегрузкой ионами кальция и уменьшает набухание митохондрий во время ишемии, т.е. способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращению необратимых клеточных изменений в условиях ишемии [3, 5, 6].

В отсутствие ишемии никорандил способствует образованию сублетальных уровней активных форм кислорода — одного из ключевых медиаторов механизма ишемического preconditionирования, т.е. полностью воспроизводит защитный эффект последнего [3]. Доказано также, что никорандил уменьшает агрегацию тромбоцитов [8], стабилизирует коронарную бляшку [4], улучшает нарушенную функцию эндотелия у больных ИБС [10]. Многочисленные клинические исследования показали, что никорандил не вызывает привыкания при длительном приеме, не связан с синдромом отмены, не влияет на АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), на проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы.

В исследовании IONA (Великобритания; n=5126; длительность наблюдения — 12–36 мес) назначение больным со стабильно протекающей ИБС в дополнение к стандартной терапии никорандила, активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, способствовало снижению риска смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью на 17% (p=0,014), риска возникновения острого коронарного синдрома — на 21% (p=0,028) [3].

В исследовании JCAD (Япония; n=5116; средний период наблюдения — 2,7 года) использование никорандила у больных ИБС (у 36% — с острым коронарным синдромом) при органических стенозах коронарных артерий не менее 75% сопровождалось снижением частоты первичной конечной точки (смерть от любых причин) на 35% по сравнению с показателем в контрольной группе (p=0,0008) и достоверным снижением случаев сердечной смерти, фатального ИМ, цереброваскулярной и сосудистой смерти, а также застойной сердечной недостаточности [4, 5, 7].

В исследовании Y. Sakata (Япония; n=1846; средний период наблюдения 709 дней) пациентам с острым ИМ, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% (p=0,0393) вне зависимости от результата проведенного оперативного вмешательства [9]. Эти исследования продемонстрировали дополнительную возможность улучшения прогноза у пациентов с ИБС при добавлении к стандартной терапии никорандила.

Целью данного исследования было сравнить клиническую эффективность, переносимость и влияние на показатели КЖ длительной терапии никорандилом (Кордник, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) и изосорбид-5-мононитратом (И-5-МН) у 100 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (ФК).

Критериями включения пациентов в исследование были наличие ИБС, стабильной стенокардии III ФК на фоне стандартной медикаментозной терапии. Диагноз стабильной стенокардии устанавливали на основании общепринятых критериев.

Пациенты были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы: в 1-й (n=50) проводилась терапия Кордиником (по 10 мл 3 раза в сутки), во 2-й (n=50) — И-5-МН (в дозе 50 мг/сут) (табл. 1).

В качестве базовой терапии все пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины с достижением целевых уровней артериального давления (АД) и ЧСС. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Эффективность проводимой терапии оценивали через 3, 6 и 12 мес. Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью велоэргометрии (ВЭМ). Состояние церебральной гемодинамики изучалось методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии с определением скорости кровотока в среднемозговой (СМА), передней мозговой (ПМА) и задней мозговой (ЗМА) артериях.

Для оценки эректильной функции использовали анкету «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ). У всех пациентов мужского пола исходно, через 6 мес и по окончании исследования (12 мес) методом УЗИ оценивали диаметр кавернозных артерий до и после их компрессии в течение 5 мин с последующей оценкой динамики изменения просвета артерии. Более выраженное расширение кавернозной артерии характерно для улучшения состояния эндотелиальной функции, о чем судили на основании показателя процентного увеличения диаметра кавернозных артерий (ПУДК), который рассчитывали по формуле: $ПУДК = 100\% \times (D_{пк} - D_{дк}) / D_{дк}$, где $D_{дк}$ — средний диаметр обеих кавернозных артерий до компрессии; $D_{пк}$ — средний диаметр кавернозных артерий после компрессии.

КЖ оценивали с помощью Опросника SF-36. Полученные данные были обработаны с использованием статистических программ Statistica 6.0. Статистическую значимость различий между группами рассчитывали непараметрическими методами. Достоверным считали результат при вероятности ошибки p<0,05, что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Частота приступов стенокардии, а также необходимость использования нитропрея для купирования ангинозных болей к концу 3 мес терапии в обеих группах значимо понизились, но без достоверных различий (p=0,683). Через 6 и 12 мес терапии число приступов стенокардии и необходимость использования нитропрея в 1-й группе были достоверно меньше, чем во 2-й (p=0,021; табл. 2). Толерантность к физической нагрузке возросла в обеих группах через 3 мес терапии, а через 6 и 12 мес в 1-й группе отмечено ее дополнительное повышение в отличие от 2-й, где этот параметр остался на уровне, достигнутом к 3 мес терапии (p=0,023; рис. 1).

В 1-й группе скорость кровотока в СМА, ПМА и ЗМА по сравнению с исходной значимо возросла к концу 3 мес

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	54,5±4,5	53,5±3,5
Пол:		
мужчины	42	41
женщины	8	9
ИМТ, кг/м ²	27,8±1,5	28,1±1,3
АГ	50	50
ИМ в анамнезе	50	50
Стенокардия напряжения ФК III	50	50

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Влияние антиангинальных препаратов на частоту приступов и количество принимаемых доз нитроглицерина/нитроспрея для купирования приступов стенокардии у обследованных

Показатель	1-я группа				2-я группа			
	исходно	3 мес	6 мес	12 мес	исходно	3 мес	6 мес	12 мес
Число приступов стенокардии в неделю	50±3,5	25±2,5*	24±2,5*	20±2,3*	51±3,5	27±2,6*	29±2,5*	34±2,9*
Количество доз нитроглицерина/нитроспрея в день	6±1,5	3±1,4*	2±1,3*	2±1,3*	6±1,8	3±1,5*	4±1,5	4±1,5

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * $p < 0,05$ по критерию Вальда-Вольфовица для связанных выборок.

терапии и сохранялись на достигнутом уровне до конца исследования ($p=0,001$). Во 2-й группе изменений показателей мозгового кровотока не отмечено в течение всего периода наблюдения ($p=0,645$; рис. 2).

Побочные эффекты за 12 мес терапии Кордиником наблюдались только у 2 (4%) пациентов (неинтенсивная головная боль, не потребовавшая отмены препарата); во 2-й группе

у 16 (32%) пациентов отмечена головная боль с необходимостью отмены препарата.

В 1-й группе случаев госпитализации за 12 мес исследования не выявлено, во 2-й – у 6 (12%) пациентов потребовалась госпитализация в связи с прогрессированием стенокардии (табл. 3).

Исходно основные показатели эректильной функции у мужчин в 2 группах достоверно не различались ($p=0,721$).

Эректильная функция (баллы МИЭФ) после 6 мес терапии Кордиником достоверно возросла, составив $28,2 \pm 5,2$ балла ($p=0,001$); улучшение сохранялось и к концу исследования ($29,4 \pm 4,9$; $p=0,001$). Во 2-й группе изменений данного показателя в процессе динамического наблюдения не произошло ($p=0,224$; табл. 4).

На этапе включения в исследование средние показатели ПУДК составляли в 1-й группе $20 \pm 5,4\%$, во 2-й – $21,0 \pm 4,8\%$ и не имели значимых различий ($p=0,651$). На фоне лечения Кордиником значения ПУДК достоверно увеличились до $28,2 \pm 5,2\%$; достигнутый результат сохранялся в течение всего периода наблюдения ($29,4 \pm 4,9\%$; $p=0,036$). В группе нитратов динамики показателей ПУДК через 6 и 12 мес наблюдения не выявлено ($p=0,541$; рис. 3).

Таким образом, по результатам анализа данных МИЭФ и ПУДК, в 1-й группе все пациенты отмечали улучшение эректильной функции через 6 мес терапии с сохранением результата до конца исследования; во 2-й группе через 6 и 12 мес показатели МИЭФ и ПУДК у пациентов не изменились.

Результаты обработки данных о КЖ, полученных с помощью Опросника SF-36, свидетельствуют о том, что стенокардия напряжения приводит к ограничению всех показателей КЖ. Исходно наиболее пониженными в обеих

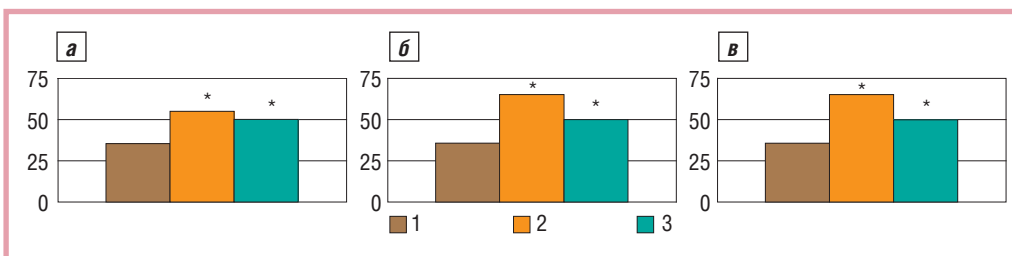


Рис. 1. Здесь и на рис. 2, 3: влияние антиангинальных препаратов на показатели ВЭМ: а – через 3 мес, б – через 6 мес, в – через 12 мес; по оси ординат – пороговая мощность нагрузки; 1 – исходно; 2 – в 1-й группе; 3 – во 2-й группе; * $p < 0,005$ по критерию Вальда-Вольфовица для связанных выборок

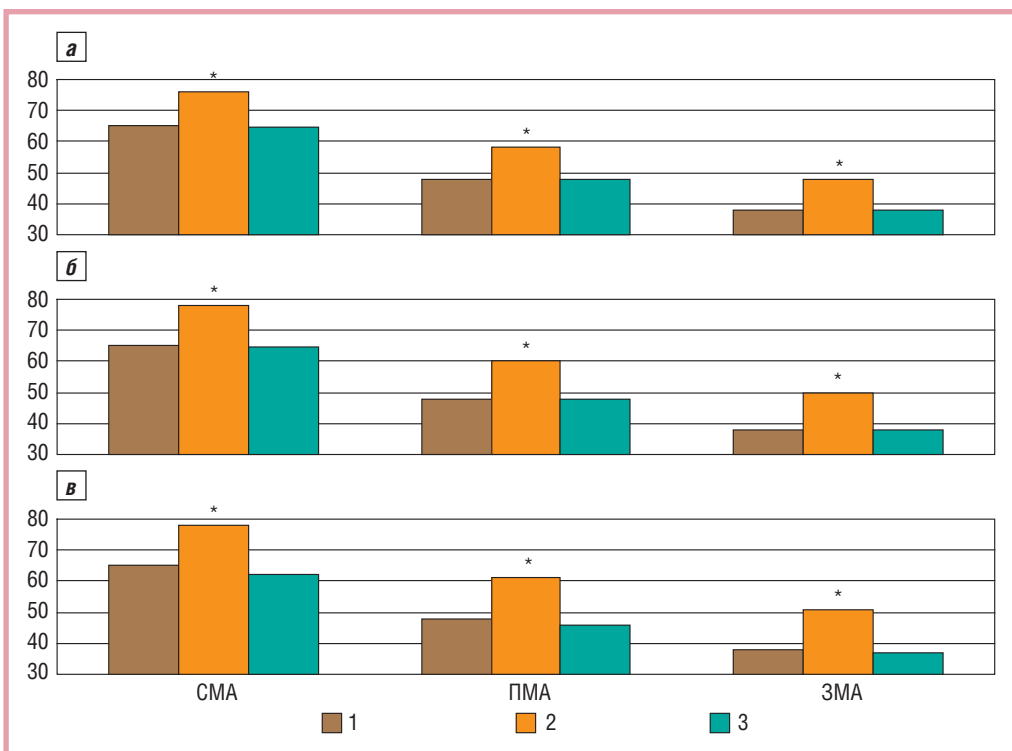


Рис. 2. Показатели церебральной гемодинамики по результатам транскраниальной доплерографии: по оси ординат – скорость кровотока, см; остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Таблица 3

Частота развития побочных эффектов на фоне приема антиангинальных препаратов

Показатель	1-я группа				2-я группа			
	исходно	3 мес	6 мес	12 мес	исходно	3 мес	6 мес	12 мес
Артериальная гипотония (САД ≤ 90 мм рт. ст)	0	0	0	0	0	5*	3*	3*
Рефлекторная тахикардия	0	0	0	0	0	8*	6*	5*
Головная боль	0	0	0	2	0	14*	16*	16*
Необходимость в госпитализации	0	0	0	0	0	0	3*	3*

Примечание. САД – систолическое АД.

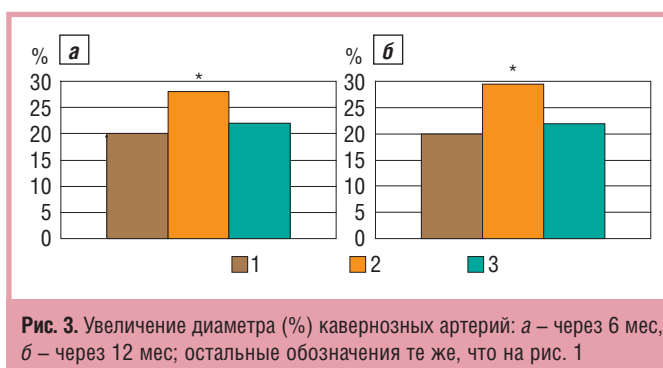
группах оказались показатели (в баллах) шкалы жизненной активности (VT; $55,3 \pm 1,5$), психического здоровья (MH; $46,4 \pm 2,5$), а также ролевого эмоционального функционирования (RE; $55,2 \pm 2,8$) и общего уровня физического здоровья (GH; $54,3 \pm 1,6$).

На фоне терапии Кордиником выявлено достоверное улучшение показателей КЖ по шкалам физического функционирования (RF – с $65,5 \pm 1,6$ до $77,8 \pm 1,5$), боли (BP – с

Таблица 4

Показатели зрительной функции у пациентов

Период исследования	1-я группа	2-я группа
	МИЭФ, баллы; M \pm m	
Исходно	20 \pm 5,4	21,0 \pm 4,8
Через 6 мес	28,2 \pm 5,2*	21,9 \pm 5,1
Через 12 мес	29,4 \pm 4,9*	22,0 \pm 4,9



Кординик

никорандил

Европейский стандарт
здоровья

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

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



Никорандил включен в российские «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»: класс рекомендаций I, уровень доказательств B

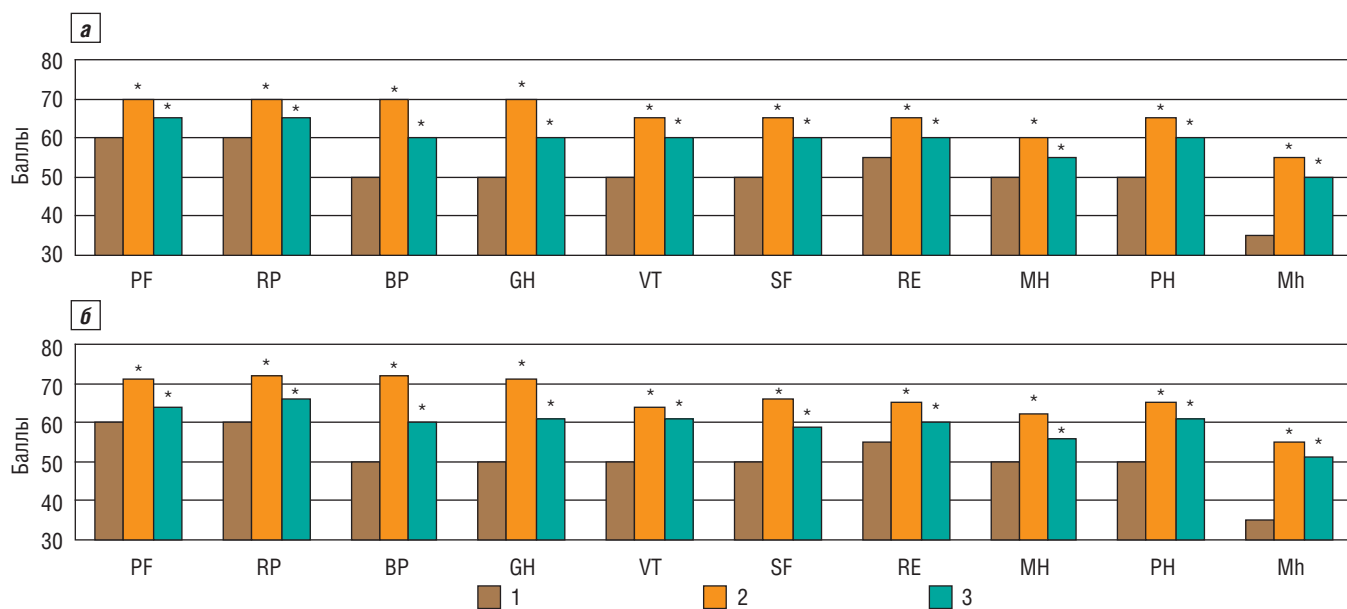


Рис. 4. Динамика показателей КЖ у больных ИБС со стенокардией III ФК на фоне антиангинальной терапии: по оси абсцисс – показатели шкалы SF-36; остальные обозначения те же, что на рис. 1.

62,1±4,1 до 72,7±2,5), общего здоровья (GH – с 54,3±1,6 до 70,5±2,5), жизненной активности (VT – с 55,3±1,5 до 70,5±4,1) и общего психического здоровья (MH – с 46,4±2,5 до 57,6±2,2) (p=0,02). На фоне терапии И-5-МН также отмечено достоверное по сравнению с исходным улучшение показателей КЖ по всем шкалам, однако в 1-й группе во все исследуемые временные промежутки (рис. 4) выявлены более высокие показатели КЖ по шкалам, характеризующим общее здоровье (GH – на 22%), жизненную активность (VT – на 25%), социальное функционирование (SF – на 24%). Улучшение субъективной переносимости физических нагрузок в процессе лечения было тесно связано с повышением КЖ почти по всем шкалам опросника.

На фоне проводимого лечения в обеих группах достигнут положительный эффект: урежение приступов стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам. При сравнении данных между группами отмечено, что включение Кординика в терапию стабильной стенокардии дает дополнительные преимущества: повышение толерантности к физической нагрузке с сохранением в течение длительного времени полученного результата, улучшение показателей кровоснабжения головного мозга, эректильной функции, уменьшение количества нежелательных эффектов, снижение числа госпитализаций, обеспечение более высоких показателей КЖ пациентов.

Внедрение в клиническую практику Кординика, производимого отечественной компанией «ПИК-ФАРМА», является перспективным направлением лечения пациентов с ИБС.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК, 2010; 369 с.
2. Ольбинская Л., Морозова Т., Сизова Ж. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей / М.: Медицина, 2006; 386 с.

3. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization // *Drugs*. – 2011; 71 (9): 1105–19.
4. 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.
5. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1990; 4: 1075–88.
6. Meany T., Richardson P., Camm A. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* – 1989; 63: 66–70.
7. Okura T., Higaki J., Kurata M. et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study // *Circ. J.* – 2009; 73: 885–91.
8. 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.
9. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M. et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* – 2012; 59 (1): 14–21.
10. Sekiya M., Sato M., Funada J., Ohtani T. 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.

COMPARATIVE TRIAL OF ANTIANGINAL DRUGS IN STABLE CORONARY HEART DISEASE

E. Bulakhova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; Professor **O. Korennova**¹, MD; **M. Kondrasheva**²; **O. Kamionko**²; **N. Pasechnaya**²

¹Omsk State Medical Academy

²City Clinical Hospital Four, Omsk

Nicorandil has a number of advantages over nitrates in treating stable angina pectoris. Thus, enhanced exercise tolerance is accompanied by a significant improvement in the indicators of brain blood supply, better erectile function and quality of life, lower admission rates, and better tolerance. The findings are important in choosing drug therapy policy in this category of patients.

Key words: angina on exertion; antianginal drugs, the potassium channel activator nicorandil, nitrates.