

**М.Л. Абрамович, А.А. Плоскирева**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

# НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

## Резюме

В статье приведен обзор существующих подходов к анализу клинических и клинико-лабораторных показателей при проведении клинических исследований у инфекционных больных и представлен инновационный алгоритм оценки эффективности и безопасности лекарственных средств с использованием гематологических показателей.

**Ключевые слова:** клинические исследования, оценка эффективности и безопасности.

## Abstract

The article provides an overview of existing approaches to analysis of clinical and clinical-laboratory data in clinical studies in patients with infectious diseases and presents an innovative algorithm for assessment of efficacy and safety of medicinal products using hematological parameters.

**Key words:** clinical trials, the assess of efficacy and safety of medicines.

В настоящее время клинические исследования представляют собой неотъемлемую часть практического изучения эффективности, переносимости и безопасности использования новых лекарственных средств. Общие методические подходы к проведению клинических исследований и анализу полученных данных регламентированы международными правилами и отечественным законодательством [3, 4, 5, 17, 12]. Однако до настоящего времени единых общепринятых методов оценки эффективности и безопасности изучаемой терапии не разработано. Это существенно затрудняет проведение сопоставления данных, полученных в разных клинических исследованиях, даже проводившихся у пациентов с одинаковыми заболеваниями и при использовании препаратов со схожими механизмами действия. Поэтому разработка стандартных методик интерпретации результатов клинических исследований является актуальной задачей, решение которой позволило бы оптимизировать оценку научного и практического значения проведенных испытаний.

При проведении клинических исследований методики оценки эффективности и безопасности лекарственных средств должны удовлетворять следующим критериям:

- использование в качестве параметров сравнения и оценки объективных данных, имеющих количественное выражение;
- стандартность методик и воспроизводимость полученных результатов, в том числе в условиях рутинной медицинской практики;

- однозначность и простота интерпретации данных;
- применение методов обследования, которые не представляли бы избыточной нагрузки для пациентов;
- возможность сопоставления результатов различных исследований;
- экономическая целесообразность.

Методики оценки эффективности и безопасности лекарственных средств подразумевают анализ как клинических, так лабораторных данных. Последние в максимальной степени отвечают приведенным выше критериям, что делает их анализ неотъемлемой частью большинства клинических исследований. Наиболее широко применяемым среди лабораторных тестов, используемых для оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, является клинический анализ крови, включающий в себя определение уровня гемоглобина, содержания эритроцитов и лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, а также расчёт лейкоцитарной формулы. Несмотря на то, что данный лабораторный тест является хорошо изученным, до настоящего времени остаются методологические проблемы адекватной его оценки при проведении клинических исследований, особенно у инфекционных больных, для которых характерной особенностью является выраженная реакция гемограммы на инфекционный процесс. Такая особенность работы с инфекционными больными диктует необходимость оценки гемограммы в динамике: в остром периоде заболевания, когда, как правило, отмечаются существенные изменения

показателей лейкоцитарной формулы, некоторых биохимических и серологических данных, и в периоде реконвалесценции, когда, как правило, данные показатели начинают возвращаться в границы нормальных значений и по показателям их нормализации можно судить об эффективности и безопасности проведенной терапии.

В настоящее время в клинических исследованиях применяются следующие подходы к оценке гематологических показателей:

1. Сравнение с референсными значениями.
2. Расчет средних показателей с оценкой погрешности измерений.
3. Расчет интегральных показателей (индексов).

Сравнение с референсными значениями — это традиционный метод клинической интерпретации данных лабораторных исследований. Он подразумевает оценку клинико-лабораторных показателей конкретного больного, что делает его высоко индивидуализированным, однако данный метод не позволяет интегрально оценить данные для группы пациентов, так как результатом его применения является констатация наличия или отсутствия изменений у отдельно взятого больного. Данный подход может быть рекомендован для выявления побочных действий лекарственных средств и других нежелательных явлений.

Одной из модификаций метода сравнения с референсными значениями является метод Comparison of Extreme Laboratory Test Results (Сравнение крайних результатов лабораторных тестов), который подразумевает сравнение пары экстремальных значений лабораторных показателей для каждого отдельно взятого пациента до начала и в ходе лечения [4]. Но применение этой методики может быть рекомендовано лишь для выявления сигналов о возможных нежелательных лекарственных реакциях, а не для оценки эффективности терапии, так как данный показатель в достаточной мере не учитывает, находятся ли показатели пациента в пределах нормы или выходят за её пределы.

Аналогично предыдущему, метод Comparison of the Laboratory Extreme Abnormality Ratio (Сравнение пропорций лабораторных показателей, выходящих за рамки нормальных значений) осуществляет выявление сигналов о побочных действиях лекарственных средств путём вычисления уровня вероятности лабораторных отклонений в группе, получавшей препарат, и в соответствующей интактной группе с использованием электронной базы данных историй болезни [2]. Это делает его применимым только для выявления сигналов о возможных нежелательных лекарственных реакциях, а не для оценки эффективности терапии, и предусматривает сравнение с данными группы пациентов, не получавших аналогичной терапии.

Наиболее известным в настоящее время способом оценки эффективности и безопасности терапии в клинических исследованиях является расчет средних показателей (среднее арифметическое, мода, медиана) с оценкой погрешности измерений [11]. При этом параметром оценки могут быть и клинические данные, имеющие числовое выражение (частота сердечных сокращений в минуту, показатели артериального давления и т.п.), и лабораторные данные, в частности, показатели гемограммы.

Расчет значения среднего арифметического проводят по формуле:

$$M = \sum x_i / n,$$

где  $x_i$  — значение конкретного показателя,  $n$  — число показателей (случаев).

Однако применение данного метода не позволяет в полной мере описать изменения, выходящие за рамки ожидаемых, у отдельно взятого пациента, приводя все результаты к усредненному значению, хотя именно индивидуальные данные являются наиболее важными в плане оценки безопасности исследуемой терапии. Также недостатком данного метода является то, что при проведении комплексной оценки этим способом данных для группы пациентов снижается чувствительность определения показателей, выходящих за рамки референсных значений. Фактически данный способ не подразумевает анализ данных пациентов в рамках границ нормальных значений. Среднее арифметическое в данном случае играет роль точки равновесия, так что пациенты с низкими значениями клинических или клинико-лабораторных показателей уравниваются с высокими значениями.

Расчет интегральных показателей (индексов) позволяет оценить эффективность и безопасность лекарственного средства в ходе клинического исследования с помощью единого расчетного показателя, так как представляет собой приведение множества отдельных параметров к одному математическому значению, что позволяет стандартизировать и унифицировать оценку клинико-лабораторных данных. Одним из перспективных направлений интегральной оценки лабораторных данных является расчет так называемых лейкоцитарных индексов. Большой научно-практический потенциал использования подобных индексов подчеркивают многие авторы [8, 10], показывая их применимость в широком диапазоне нозологических форм, от инфекционных болезней до острой хирургической патологии. Наиболее изученными являются лейкоцитарные индексы интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу [9], по В.К. Островскому [13,14], по Б.А. Рейсу [15], ядерный индекс по Г.Д. Даштамянц [7], индекс сдвига лейкоцитов крови [19], интегральный коэффициент ухудшения крови [16], энтропия лейкоцитарной форму-

лы [18]. При их расчёте используют относительные (выраженные в процентах) величины компонентов лейкоцитарной формулы, определение которых входит в рутинную клинико-лабораторную практику всех лечебно-профилактических учреждений. Однако в практике клинических исследований данный метод не нашел широкого применения ввиду того, что в ходе расчета учитываются только выборочные компоненты лейкоцитарной формулы, которые не в полной мере отражают разнонаправленность действий лекарственных средств, эффективность и безопасность которых изучается в клинических исследованиях. Расчетные формулы лейкоцитарных индексов создавались для оценки состояния гемограммы при определённых патологических состояниях, в частности, перитоните, ожоговой болезни и т.п., поэтому вопрос их диагностической значимости при других нозологиях является дискуссионным. Помимо этого, использование расчётных формул большинства лейкоцитарных индексов возможно только у взрослых пациентов.

Все вышеперечисленные методы оценки эффективности и безопасности терапии при проведении клинических исследований имеют свои положительные и отрицательные стороны. Однако в практическом плане в настоящее время на первый план выходит проблема стандартизации методологических подходов, повышение надежности, унифицированности и достоверности оценки эффективности и безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований.

Нами разработаны новая методика оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, которая может успешно использоваться и при проведении клинических испытаний у инфекционных больных, при этом предлагаемая индивидуализация анализа клинико-лабораторных данных, полученных в ходе исследования, позволяет не терять интегративность комплексной оценки [6].

Предложенный метод оценки эффективности и безопасности терапии при проведении клинических

исследований включает в себя оценку полученных клинических или клинико-лабораторных данных, в том числе показателей гемограммы, выраженных в числовом формате, по отношению к референсным значениям и расчет относительных частот отклонений от референсных значений для группы пациентов в динамике (до начала применения изучаемой терапии, в процессе и после завершения курса лечения). Оценивают отклонения от нормы данных показателей у каждого пациента на исходном и контрольных визитах (в т.ч. на завершающем визите) и рассчитывают относительную частоту отклонений выше и ниже границ нормы для всей группы пациентов. Наличие статистически значимой разницы в относительной частоте отклонений каждого из параметров выше и ниже границ нормы на контрольном (в т.ч. завершающем) визите по сравнению с исходным даёт возможность оценивать эффективность и безопасность проводимой терапии (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, полученные в ходе клинического исследования клинические или клинико-лабораторные данные оцениваются качественно и количественно. Первая оценка учитывает направление изменения изучаемого показателя — выше или ниже границ референсных значений. Вторая подразумевает оценку динамики отклонений анализируемых показателей по статистически значимой разнице количества случаев отклонения, зарегистрированных на исходном и контрольном (в т.ч. завершающем) визитах, при этом индивидуальный показатель каждого пациента находит отражение в комплексном анализе для группы.

При проведении клинического исследования производят исследование клинических (частота сердечных сокращений в минуту, систолическое и диастолическое артериальное давление и др.) или клинико-лабораторных показателей (уровень гемоглобина, лейкоцитов и др.), предусмотренных протоколом исследования, в динамике: до начала изучаемой терапии, после завершения курса лечения, а при необходимости и в его процессе. Далее проводят оценку полученных клинических или клинико-лабораторных



**Рисунок 1.** Метод оценки динамики относительных частот отклонений клинических или клинико-лабораторных показателей.

показателей, выраженных в числовом формате, по отношению к референсным значениям.

Рассчитывают относительную частоту таких отклонений для группы пациентов до ( $F_s$ ) и после ( $F_f$ ) терапии по формулам:

$$F_s = \sum_{R_{is} \in R_s} f_s(R_{is}) * \frac{100}{n}$$

$$f_s(R_{is}) = \begin{cases} 1, & R_{is} \notin (N_{min}, N_{max}) \\ 0, & R_{is} \in [N_{min}, N_{max}] \end{cases}$$

где  $F_s$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на исходном визите,

$R_{is}$  — значение показателя у пациента на исходном визите,

$R_s$  — множество значений всех показателей в исследуемой группе на исходном визите,

$N_{max}$  — максимальное референсное значение данного показателя,

$N_{min}$  — минимальное референсное значение данного показателя,

$n$  — число пациентов в группе.

$$F_f = \sum_{R_{if} \in R_f} f_f(R_{if}) * \frac{100}{n}$$

$$f_f(R_{if}) = \begin{cases} 1, & R_{if} \notin (N_{min}, N_{max}) \\ 0, & R_{if} \in [N_{min}, N_{max}] \end{cases}$$

где  $F_f$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на контрольном/завершающем визите,

$R_{if}$  — значение показателя у пациента на контрольном/завершающем визите,

$R_f$  — множество значений всех показателей в исследуемой группе на контрольном/завершающем визите,

$N_{max}$  — максимальное референсное значение данного показателя,

$N_{min}$  — минимальное референсное значение данного показателя,

$n$  — число пациентов в группе.

Далее рассчитывают ошибку измерений для исходного ( $m_s$ ) и заключительного ( $m_f$ ) визитов по формулам [11]:

$$m_s = \sqrt{F_s (100 - F_s) / n}$$

и

$$m_f = \sqrt{F_f (100 - F_f) / n},$$

где  $m_s$  — ошибка измерений относительной частоты отклонений показателей пациента от референсных значений в группе на исходном визите,

$m_f$  — ошибка измерений относительной частоты отклонений показателей пациента от референсных значений в группе на контрольном/завершающем визите,

$F_s$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на исходном визите,

$F_f$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на контрольном/завершающем визите,

$n$  — число пациентов в группе.

Затем проводят оценку достоверности разности относительных частот отклонений показателей до ( $F_s$ ) и после ( $F_f$ ) терапии по формуле [11]:

$$t = (F_s - F_f) / \sqrt{(m_s^2 + m_f^2)},$$

где  $t$  — критерий достоверности,

$m_s$  — ошибка измерений относительной частоты отклонений показателей пациента от референсных значений в группе на исходном визите,

$m_f$  — ошибка измерений относительной частоты отклонений показателей пациента от референсных значений в группе на контрольном/завершающем визите,

$F_s$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на исходном визите,

$F_f$  — относительная частота отклонения показателей пациента от референсных значений в группе на контрольном/завершающем визите,

$n$  — число пациентов в группе.

Когда вычисленный критерий  $t$  более или равен 2 ( $t \geq 2$ ), что соответствует вероятности безошибочного прогноза  $P$  равном или более 95% ( $P \geq 95\%$ ), разность следует считать достоверной [11], что позволяет оценить эффективность и безопасность терапии следующим образом:

1. Если на контрольном (в т.ч. завершающем) визите относительная частота отклонений показателей пациентов от референсных значений в группе достоверно ниже по сравнению с исходным визитом, это говорит об эффективности и безопасности применяемой терапии.
2. Если на контрольном (в т.ч. завершающем) визите относительная частота отклонений показателей пациентов от референсных значений в группе достоверно выше по сравнению с исходным визитом, это свидетельствует о неэффективности применяемой терапии или побочных реакциях исследуемого препарата.

Клинической основой метода является то, что на фоне регресса патологического процесса при усло-



вии эффективности и безопасности проводимой терапии происходит нормализация клинических и клинико-лабораторных показателей в исследуемой популяции. Отсутствие такой нормализации и тем более возрастание количества и величины отклонений показателей от нормы говорит о недостаточной эффективности проведённого лечения, выражающейся, в частности, в прогрессировании заболевания, развитии его осложнений, или о возникновении побочных реакций (если это не может быть аргументировано объяснено другими причинами — например, особенностями процесса реконвалесценции).

При  $t < 2$  вероятность безошибочного прогноза  $P < 95\%$ ; это означает, что разность недостоверна [41]. Такой результат должен расцениваться как отсутствие влияния изучаемого лекарственного средства на конкретный клинический или клинико-лабораторный показатель.

Преимуществами предлагаемого метода оценки эффективности и безопасности терапии при проведении клинических исследований являются то, что при его использовании индивидуализация анализа клинических или клинико-лабораторных данных, полученных в ходе исследования, позволяет в то же время проводить интегративную оценку для группы пациентов в целом. Кроме того, в вычислениях задействованы все элементы выборки в динамике; таким образом, предложенный способ позволяет учитывать всю совокупность клинических или клинико-лабораторных данных, придавая значимость как параметрам, находящимся в границах референсных значений, так и выходящим за эти границы. Также преимуществом предлагаемого способа является комплексность анализа данных — даются качественная и количественная оценки полученных в ходе клинического исследования клинических или клинико-лабораторных показателей.

Таким образом, использование предложенного способа оценки эффективности и безопасности терапии при проведении клинических исследований позволяет стандартизировать методологические подходы, повысить надежность, унифицированность и достоверность оценки эффективности и безопасности лекарственных средств.

Ⓐ

## Список литературы.

1. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population // ICH Harmonised Tripartite Guideline E11, 2000.
2. D Yoon, M Y Park, N K Choi, B J Park, J H Kim and R W Park. Detection of Adverse Drug Reaction Signals Using an Electronic Health Records Database: Comparison of the Laboratory Extreme Abnormality Ratio (CLEAR) Algorithm // Clinical Pharmacology & Therapeutics (2012); 91 3, 467–474.
3. General Considerations for Clinical Trials // ICH Harmonised Tripartite Guideline E8, 1997.
4. Park MY, Yoon D, Lee K, Kang SY, Park I, Lee SH, Kim W, Kam HJ, Lee YH, Kim JH, Park RW. A novel algorithm for detection of adverse drug reaction signals using a hospital electronic medical record database // Pharmacoevidenciol Drug Saf. 2011 Jun;20(6):598-607.
5. Statistical Principles for Clinical Trials // ICH Harmonised Tripartite Guideline E9, 1998.
6. Абрамович М.Л., Плоскирева А.А. Способ оценки эффективности и безопасности терапии при проведении клинических исследований. Заявка на изобретение № 2014139162 от 29.09.2014.
7. Даштаец Г.А. Клиническая гематология. — Киев, 1978. — 230 с.
8. Дубенская Л.И., Баженов С.М., Исаева С.А. Возможности и перспективы индивидуализированного корреляционного анализа лейкоцитарной формулы крови. // Вестник новых медицинских технологий: периодический теоретический и научно-практический журнал. — 2003. — № 3. — С. 12-14.
9. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. — 1941. — № 1. — С. 31-35.
10. Мирошникова О.Н. Изменения показателей периферической крови и системы кровообращения человека как индикаторы реакции организма на действие экологических факторов : диссертация... кандидата биологических наук. — Владивосток, 2007 — 132 с.
11. Наглядная медицинская статистика. Петри А., Сэбин К.; под ред. В. П. Леонова; пер. с англ. [В. П. Леонов]. Москва, 2009. (2-е изд., перераб. и доп.).
12. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» // Москва, Стандартинформ, 2006.
13. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50-53.
14. Островский В.К., Свитич Ю.М., Вебер В.Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1983. — Т. 131, № 11. — С. 21-24.
15. Рейс Б.А., Машков Б.А., Карманов П.А. и др. Исследование токсина при перитоните // Хирургия. — 1983. — № 6. — С. 77-79.
16. Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.Н., Зуев В.Г. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека // Военно-мед. журн. — 1992. — № 3. — С. 27-31.
17. Федеральный закон от 22.06.1998 N 86-ФЗ «О лекарственных средствах» // Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 26, ст. 3006; 2003, N 2, ст. 167; 2000, N 2, ст. 126; 2002, N 1 (часть I), ст. 2.
18. Фомин Г.В., Смирнова Н.С., Мартынюк Ю.Н. Расчет относительной энтропии лейкоцитарной формулы как методика оценки преднозологических состояний персонала. Материалы Всес. конф. «Проблемы донозологической гигиенической диагностики» — Л, 1989. — С. 235-236.
19. Яблчанский Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. — 1983. — № 1. — С. 60-61.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

## Никорандил в клинической практике кардиолога

### Реферативный обзор

#### История разработки и опыт применения.

Впервые никорандил был синтезирован и запатентован в 1976 г в Японии, с 1994 г используется в Европе как антиангинальное средство.

С 2009 г лекарственный препарат на основе никорандила производится отечественной компанией ПИК-ФАРМА.

#### Уникальный фармакологический профиль.

Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты, поэтому обладает свойствами органических нитратов и активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, сбалансировано снижает пред- и постнагрузку на миокард. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [1, 2]. Доказано также, что никорандил способен снижать частоту развития аритмий [3], уменьшать агрегацию тромбоцитов [4], стабилизировать коронарную бляшку [5], способствовать уменьшению выраженности совободнорадикального окисления [6], нормализовать функцию эндотелия [7] и симпатическую нервную активность в сердце [8, 9]. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы.

**Клиническое применение никорандила в кардиологии.** Идеальными для лечения больных ИБС и стенокардией можно считать препараты, повышающие одновременно и качество и продолжительность жизни.

В крупномасштабных исследованиях IONA (Impact Of Nicorandil in Angina; Великобритания, n=5126, период наблюдения 12-36 мес.) [10], JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; Япония, n=5116, период наблюдения 2,7 г) [11] и OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; Япония, n=1846, период наблюдения 709 дней) [12] доказано, что высокоэффективное антиангинальное средство - никорандил достоверно снижает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС.

**Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии, рекомендованный**

Европейским кардиологическим обществом, включает активаторы калиевых каналов, наиболее изученным представителем которых является никорандил [13]. Никорандил рекомендуется к назначению в качестве монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-адреноблокаторам и антагонистам кальция или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности. Он также рекомендован для лечения больных с микрососудистой стенокардией [13]. Никорандил включен в российские клинические рекомендации: «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» и «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике» (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [14, 15].

1. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc. Drugs and Therapy 1990; 4: 1075–88.
2. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Amer. J. Cardiology 1989; 63: 66–70.
3. Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol. 1997. V. 29, № 5: 1035.
4. 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.
5. 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.
6. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. Drugs. 2000; 60: 955–974
7. 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 Jul; 46(1): 63–7
8. 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 Oct; 48 (10): 1676–82.
9. 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 Sep; 150 (3): 477.e1–477.e8.
10. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
11. 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.
12. 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 Jan; 59(1):14–21.
13. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003.
14. <http://www.gnicpm.ru/NatClinicalGuid>
15. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6); Прил. 2: 57.



ПИК-ФАРМА  
[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)