

**Ю.Б. Белоусов**

УДК [615.22Никорандил:616.1–085](045)

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета

# ПРИМЕНЕНИЕ НИКОРАНДИЛА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМ ЕГО НАЗНАЧЕНИЯ

**Резюме**

Никорандил – антиангинальный препарат с уникальным двойным фармакологическим действием: он является активатором АТФ-зависимых калиевых каналов (КК) и проявляет нитратоподобные свойства. Цель данного обзора — представить современный взгляд на лечение никорандилом. Приводятся показания к применению никорандила, объясняется механизм его действия. Обсуждается феномен ишемического и фармакологического preconditioning, особое внимание уделяется роли КК. Рассматриваются аспекты клинической практики, связанные с preconditioning ишемии и ее медикаментозной профилактикой с помощью никорандила, а также влияние препарата на улучшение прогноза, оптимизацию функции эндотелия, регулирование работы вегетативной нервной системы и стабилизацию атеросклеротической бляшки. Обсуждается вопрос переносимости никорандила.

**Ключевые слова:** никорандил, кардиопротекторы, калиевые каналы, ишемическая болезнь сердца.

**Abstract**

Nicorandil is a dual pharmacological mechanism anti-anginal agent with adenosinetriphosphat-esensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channel agonist and nitrate-like properties. The aim of this review is to provide an update on the efficacy of treatment with nicorandil. First, the rationale for nicorandil treatment and its pharmacological effects are reviewed. We explain the mechanisms underlying ischemic preconditioning, with a focus on those that involve the  $K_{ATP}$ . Next, clinical practice related to ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning with nicorandil as well as other favourable mechanisms of improvement of prognosis, in which it plays a role in improving endothelial function, modulating autonomic nervous system activity and stabilizing plaque are summarized. Finally, the tolerability of nicorandil is discussed.

**Key words:** nicorandil, cardioprotectors,  $K_{ATP}$ -channels, ischemic heart disease.

Изменение образа жизни играет важную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, при этом лечение проводится по 3 направлениям. 1-е — медикаментозная терапия, 2-е — чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и 3-е — аортокоронарное шунтирование. Однако исследования последних лет показали, что проведение ЧКВ не приводит к улучшению отдаленных результатов у пациентов со стабильной стенокардией, проходящих оптимальное консервативное лечение [2, 9, 12, 14]. Поэтому значение медикаментозной терапии в настоящее время пересматривается.

Как указывается в рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца, лечение стабильной стенокардии преследует 2 главные цели. 1-я — уменьшение симптомов стенокардии и ишемических явлений. 2-я — предупреждение острого инфаркта миокарда (ОИМ) и летального исхода посредством изменения течения заболевания — улучшения прогноза.

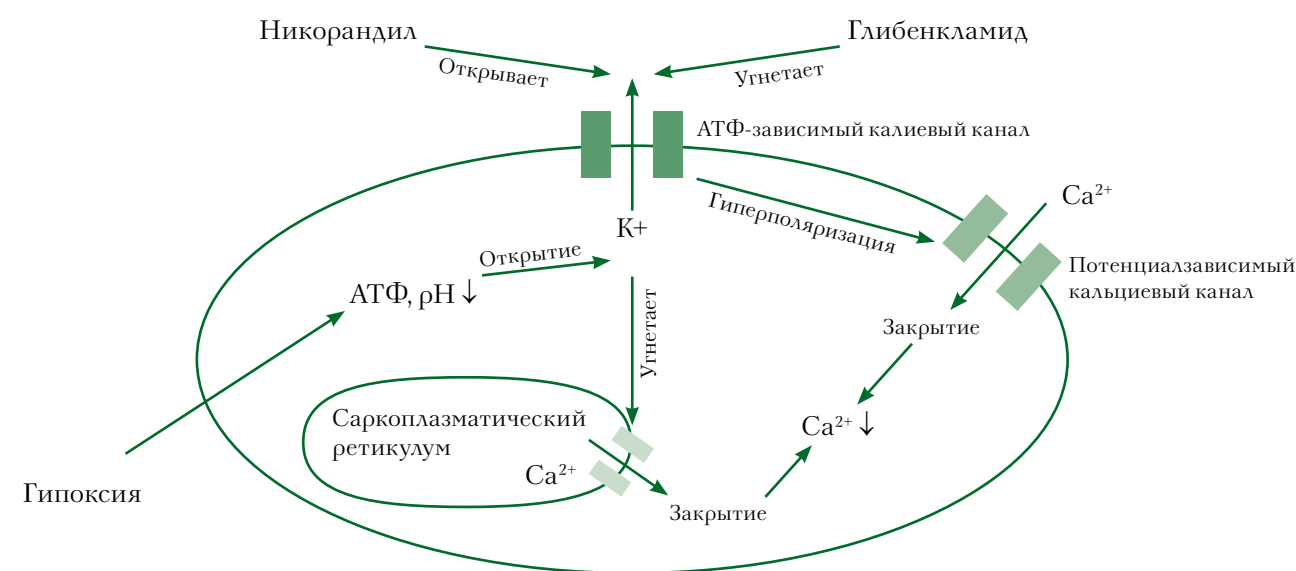
Нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальциевых каналов относятся к антиангинальным

средствам, тогда как антитромботические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также  $\beta$ -блокаторы относятся к препаратам, изменяющим течение заболевания. Никорандил обладает антиангинальным действием и улучшает течение заболевания.

Никорандил — препарат с исключительным двойным действием: он активирует АТФ-зависимые КК и проявляет нитратоподобные свойства. Это открывает новые возможности в лечении пациентов со стенокардией и обеспечивает кардиопротекцию на отдаленных сроках.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Никорандил — производное никотинамида, состоит из остатка амида никотиновой кислоты и нитратной группы, поэтому обладает свойствами активаторов АТФ-зависимых КК и органических нитратов [15, 16, 30, 31, 47]. Гемодинамический



Предполагаемый механизм работы АТФ-зависимых КК в клетках гладких мышц стенки сосудов

эффект никорандила наступает через 1–2 мин после внутривенного введения препарата и спустя 30–60 мин после его перорального приема, сохраняясь в течение 12 ч (при дозировке 40–60 мг). Никорандил открывает АТФ-зависимые КК гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулируя выход ионов калия и гиперполяризацию клеточной мембраны, что приводит к снижению потока ионов кальция внутрь клетки, включая закрытие потенциалзависимых кальциевых каналов (рисунок). Открытие АТФ-зависимых КК сопряжено с дилатацией мелких сосудистых ветвей. В свою очередь, высвобождающийся оксид азота активирует гуанилатциклазу с последующим влиянием на процесс окислительного фосфорилирования, что обуславливает нитратоподобный эффект — расширение крупных коронарных сосудов. Это позволяет комплексно оптимизировать миокардиальный кровоток.

**Антиаритмический эффект никорандила и его влияние на электрофизиологию сердца**

Доминирующим эффектом высоких концентраций никорандила является укорочение потенциала действия и рефрактерного периода, т.е. влияние на проаритмические факторы. Hirose и соавт. [12] показали, что применение никорандила в остром периоде ишемии миокарда значительно уменьшает частоту развития желудочковой тахикардии. Ueda и соавт. [51] сообщают, что внутривенное введение никорандила снижает частоту развития фибрилляции желудочков и вариабельность интервала QT у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. По данным исследования CESAR 2, пероральный прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в день в сочетании с традиционной антиангинальной терапией уменьшало частоту случаев неустойчивой желудочковой тахикардии в сравнении с плацебо.

**Клинические эффекты никорандила****Стабильная стенокардия**

Пероральный прием никорандила рекомендуется при любых видах стенокардии. Проспективные контролируемые исследования показали, что по уменьшению симптомов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациентов пероральный прием никорандила коротким курсом (6–12 недель) сравним с  $\beta$ -блокаторами [5, 17, 37], нитратами [6, 34, 54] и антагонистами кальция [10, 43, 49, 52]. При этом профиль безопасности никорандила оказался выше, чем препаратов упомянутых групп (отсутствие воздействия на показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС)), что делает его препаратом выбора для длительного лечения стенокардии. При недостаточной эффективности  $\beta$ -блокаторов Европейское общество кардиологов рекомендует назначать никорандил. Согласно обновленному Руководству по лечению стабильной стенокардии NICE 2011 (National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания), никорандил рекомендован к назначению в качестве монотерапии при непереносимости  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция, наличии противопоказаний к их применению или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [3].

**Нестабильная стенокардия**

Ряд исследований показал эффективность назначения никорандила при вариантной стенокардии [27, 32, 33]. В частности, двойное слепое многоцентровое исследование продемонстрировало, что эффективность внутривенных введений никорандила в дозе 2–6 мг/ч пациентам с нестабильной стенокардией сравнима

\* Контакты. E-mail: belousov@mail.ru. Телефон: (495) 434-65-65



с таковой для изосорбиддинитрата (2–5 мг/ч). В течение 3–9-дневного периода терапия никорандилом продемонстрировала более высокие показатели эффективности (отсутствие приступов стенокардии и снижение дозировки нитроглицерина).

### Застойная сердечная недостаточность

Внутривенное введение никорандила (4–12 мг) пациентам с застойной сердечной недостаточностью существенно снижает средние значения АД на 5–15%, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) на 8–27%, давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) на 15–41% и конечное диастолическое давление в левом желудочке сердца на 8–18%. При этом сердечный выброс увеличивается на 3–19% [27]. В другом исследовании болюсное введение никорандила пациентам с острой сердечной недостаточностью в дозе 0,2 мг/кг массы тела приводило к снижению ДЗЛК на 27%, ОПСС — на 13,8%, также возрастал сердечный индекс на 15,8%, при этом резкого падения АД или увеличения ЧСС не наблюдалось [48]. Эти и другие данные свидетельствуют в пользу безопасности никорандила и позволяют рекомендовать внутривенные введения этого препарата пациентам с острой сердечной недостаточностью и низким систолическим давлением. Важным преимуществом никорандила является отсутствие развития толерантности в течение 24-часовой терапии, в то время как резистентность к нитроглицерину развивается уже через 12 ч лечения [50].

### Другие преимущества никорандила

#### Феномены ишемического и фармакологического preconditionирования

Впервые феномен ишемического preconditionирования был описан в эксперименте в 1986 г. [38]. После быстрой и кратковременной (40 мин) ишемии у экспериментальных животных последующее ишемическое воздействие и реперфузия вызывали меньшую степень поражения миокарда, чем без начального эпизода ишемии. Однако если ишемия длилась более 3 ч, протективного эффекта предшествующей ишемии не наблюдалось.

Различают две фазы протекции миокарда: немедленную (в течение 2–3 ч) и отсроченную, более устойчивую (24–48 ч).

Разновидностью ишемического preconditionирования является предынфарктное состояние у больных с ОИМ. В ходе исследования TIMI-9B [29] было выяснено, что из 3002 пациентов-участников у 425 перед инфарктом наблюдалась стенокардия. У больных, перенесших приступ стенокардии в течение суток до ОИМ, в течение последующих 30 дней частота коронарных событий была ниже (показатели

смертности, повторного инфаркта, сердечная недостаточность, шок) на 17% ( $p = 0,03$ ) по сравнению с больными, испытывавшими приступ болей в сердце более чем за 24 ч до инфаркта. Также продромальный приступ стенокардии, развившийся менее чем за 24 ч до ОИМ, был ассоциирован с более низким уровнем госпитальной смертности (6 против 14%,  $p = 0,02$ ) и более высокой 5-летней выживаемостью ( $p = 0,009$ ) [20].

Активаторы АТФ-зависимых КК митохондрий (в частности никорандил) предотвращают гиперсокращение кардиомиоцитов во время реоксигенации, которое является основным фактором повреждения миокарда при реперфузионном синдроме [1]. Никорандил провоцирует поступление ионов калия в митохондриальный матрикс, вызывая процесс деполаризации внутренней мембраны. Ослабляется влияние ионов кальция (влияние перегрузки ионами кальция), уменьшается набухание митохондрии во время ишемии, образуется незначительное количество активных форм кислорода.

Никорандил, открывая АТФ-зависимые КК, моделирует, таким образом, феномен ишемического preconditionирования. Он повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель миокардиоцитов в результате последующей коронарной окклюзии.

Показано, что применение активаторов АТФ-зависимых КК во время реперфузии обеспечивает защиту миокарда от реперфузионного повреждения [39]. Двукратное введение никорандила (в течение 60–180 с с последующим введением этого же препарата в течение 120 с) приводило к заметному уменьшению подъема сегмента ST, причем в большей степени этот эффект был выражен при первичном введении никорандила в течение 180 с [35]. В другом исследовании показано, что профилактическое введение никорандила обеспечивало защиту миокарда посредством фармакологического preconditionирования, независимо от обширности зоны ишемического повреждения [36].

### Эффекты никорандила при ишемической болезни сердца (ИБС)

Чтобы изучить возможность использования никорандила для моделирования предынфарктного приступа стенокардии с целью получить эффект ишемического preconditionирования, было проведено крупномасштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IONA [18]. Оно включало 5126 пациентов, которые получали «традиционную» антиангинальную терапию — пролонгированные нитраты,  $\beta$ -блокаторы или



# Коронель®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

## ЕВРОПЕЙСКИЙ СТАНДАРТ ЗДОРОВЬЯ

- ПРОФИЛАКТИКА  
ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ

- КУПИРОВАНИЕ ПРИСТУПОВ

- КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ

- УЛУЧШЕНИЕ  
ПРОГНОЗА ИБС



ЛСР-006552/09 от 17.08.2009

Реклама

пик-фарма  
www.pikfarma.ru

НИКОРАНДИЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРВЫЕ РОССИЙСКИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ»



антагонисты кальция. Критерием исключения был острый период коронарных событий на момент лечения и прием препаратов сульфаниламочевины, которые угнетают активность КК. Все испытуемые были разделены на 2 группы: пациенты 1-й получали никорандил в дозе 20 мг дважды в день, пациенты 2-й — плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 1,6 года (1–3 года). Первичными конечными точками были: летальный ОИМ, внеплановая госпитализация по поводу кардиальных болей и смерть в результате ИБС. Этих точек достигли 15,5% пациентов из группы плацебо и лишь 13,1% больных, принимавших никорандил. Применение никорандила снижало риск достижения первичной конечной точки исследования на 17% ( $p = 0,014$ ).

Целью многоцентрового проспективного исследования JCAD [23], включавшего 13 812 пациентов из 217 лечебных учреждений, 36% из которых страдали острым коронарным синдромом, было изучение различных исходов у больных, принимавших или не принимавших никорандил (средняя продолжительность наблюдения составила 2,7 года). Оказалось, что среди 2558 пациентов, принимавших никорандил, смертность в эти сроки была значительно ниже (на 35%,  $p = 0,0008$ ). Применение никорандила снижало риск смерти от коронарных событий на 56%, частоту летальных ОИМ — на 56%, частоту сосудистых катастроф, включая ишемический инсульт — на 71%, риск развития застойной сердечной недостаточности — на 33%. Исследование показало, что пероральный прием никорандила в дозе 5 мг 3 раза в день существенно улучшает клинический прогноз — снижает общую смертность на 35%. Исследователи отметили, что наилучшие результаты были получены у больных с высокой приверженностью лечению.

Проспективное слепое исследование J-WIND [28] включало 1216 пациентов с ОИМ с последующей реперфузией. 276 из них получали никорандил (болюсно, 0,067 мг/кг массы тела, затем продолжающаяся 24-часовая инфузия в дозе 1,67 мкг/кг/мин). В качестве контрольной была отобрана группа из 269 пациентов, принимавших плацебо. Поводом не ограничиваться однократным введением никорандила при ОИМ служат данные, согласно которым поддержание достаточной концентрации никорандила в плазме крови воспроизводит эффект ишемического preconditionирования и способствует дилатации сосудов коронарного сопротивления (диаметром менее 100 мкм) в зоне ишемии [21]. Внутривенное введение никорандила не приводило к достоверному уменьшению зоны некроза по сравнению с плацебо и не влияло на частоту достижения первичных конечных точек. Это может объясняться, с одной стороны, неверным подбором дозы [21], с другой, тем, что у 45% участников исследования J-WIND диагно-

стировалось прединфарктное состояние, которое ослабляет эффект фармакологического preconditionирования [4, 11, 40, 46]. Интересно, что у пациентов, продолживших принимать никорандил перорально, фракция выброса левого желудочка была выше [28], что, по мнению исследователей, свидетельствует об улучшении микроциркуляции в зоне ишемии. Есть данные, что никорандил оптимизирует постинфарктное ремоделирование сердца путем угнетения NO-синтазы [42]. Также улучшение прогноза у пациентов с ИБС, принимающих никорандил, может быть связано не только с феноменом фармакологического preconditionирования кардиомиоцитов, но и с улучшением микроциркуляции посредством открытия КК гладкомышечных элементов стенок коронарных сосудов.

Согласно последним данным, пероральное применение никорандила (15 мг в день на протяжении 6 мес и более) способствует формированию фиброза и скорейшему уменьшению зоны некроза миокарда. Из этого можно сделать вывод, что никорандил стабилизирует атеросклеротическую бляшку [22].

Также описаны и другие эффекты никорандила: улучшение эндотелиальной функции [49, 44], снижение вегетативных влияний на сердце [25, 26], антитромботическое действие [8]. Они, несомненно, способствуют улучшению прогноза у пациентов с ИБС.

Рекомендуемые дозировки никорандила составляют [45]:

- В странах Европы и Океании — 10–40 мг в сутки, разделенные на 2 приема.
- В азиатских странах — 7,5–30 мг в сутки, разделенные на 3 приема.

В литературе есть сообщения, что пероральный прием 5 мг никорандила 3 раза в сутки оказывает эффект фармакологического preconditionирования у пациентов с ИБС. Назначение 20 мг никорандила 2 раза в день (именно такая схема использовалась в ходе исследования IONA) улучшило исход заболевания. Таким образом, оптимальным следует считать применение никорандила 3 раза в день, но пациентам с низкой приверженностью лечению можно назначать двукратный прием в течение суток.

Несколько лет назад в РФ по оригинальной технологии отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА» стал производиться генерический препарат никорандила. Он применяется как для профилактики приступов стенокардии в дозе 10–20 мг 3 раза в день, так и для купирования приступа стенокардии в дозе 20 мг сублингвально. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по изучению его эффективности при двукратном суточном приеме.

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ НИКОРАНДИЛА

Обобщая все имеющиеся данные, можно сказать, что никорандил хорошо переносился пациентами в ходе клинических исследований, длившихся 3 года и более [7, 18, 41, 53]. В сравнительных исследованиях никорандила и других антиангинальных препаратов (пропранолол [41], дилтиазем [10], амлодипин [49]) суммарная частота развития нежелательных явлений в группах не различалась (30–36%). Чаще всего нежелательные явления отмечались на начальном этапе лечения, и в дальнейшем их частота снижалась [41, 53]. Самым частым нежелательным явлением, сопутствовавшим приему никорандила, была головная боль (3,5–9,5%) [7, 53]. Для предупреждения развития этого эффекта рекомендуется начинать лечение с невысоких доз никорандила с последующей коррекцией дозировки [41, 53]. В качестве редких нежелательных эффектов описываются тошнота, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, недомогание и повышенная утомляемость [18, 41, 53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Никорандил — активатор АТФ-зависимых КК с нитратоподобными свойствами, действующий в отношении тех же симптомов, что и нитраты,  $\beta$ -блокаторы и антагонисты кальция при стабильной стенокардии напряжения и даже при вазоспастической стенокардии. Благодаря открытию митохондриальных КК никорандил оказывает цитопротекторное действие и уменьшает вероятность сердечно-сосудистых катастроф. Таким образом, никорандил является одним из оптимальных антиангинальных препаратов. Для достижения наилучшего клинического эффекта никорандил рекомендуется назначать внутривенно, в кратчайшие сроки после диагностики ОИМ, а по истечении острого периода — продолжать пероральный прием препарата.



### Список литературы

1. Abdallah Y., Wolf C., Meuter K. et al. Preconditioning with diazoxide prevents reoxygenation-induced rigor-type hypercontracture // J. Mol. Cell Cardiol. 2010. Vol. 48 (1). P. 270–6.
2. Boden W.H., O'Rourke R.A., Tco K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronarv disease // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356, № 15. P. 1503–16.
3. Clinical guideline 126: Management of stable angina. National Institute for Health and Clinical Excellence, UK. July 2011. P. 14–15.
4. Di Lisa F., Menabo R., Canton M. et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD+ and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276, № 4. P. 2571–5.
5. Di Somma S., Liguori V., Petitto M. et al. A double-blind comparison of nicorandil and meloprolol in stable effort angina pectoris // Cardiovasc. Drugs Ther. 1993. Vol. 7 (1). P. 119–23.

6. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 74–81.
7. Dunn N., Freemautle S., Pearce G. et al. Safety profile of nicorandil: prescription-event monitoring (PEM) study // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 1999. Vol. 8, № 3. P. 197–205.
8. Eguchi Y., Takahari Y., Higashijima N. et al. Nicorandil attenuates FcCl(3)-induced thrombus formation through the inhibition of reactive oxygen species production // Circ. J. 2009. Vol. 73, № 3. P. 554–61.
9. Frye R.I., August F., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 24. P. 2503–15.
10. Guermontprez J.L., Blin P., Peterlongo P. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris // Eur. Heart J. 1993. Vol. 14, Suppl. B. P. 30–4.
11. Hausenloy D.J. Signalling pathways in ischaemic postconditioning // Thromb. Haemost. 2009. Vol. 101, № 4. P. 626–34.
12. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C. et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42, № 7. P. 1161–70.
13. Hirose M., Tsujino N., Nakada T. et al. Mechanisms of preventive effect of nicorandil on ischaemia-induced ventricular tachyarrhythmia in isolated arterially perfused canine left ventricular wedges // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 102, № 6. P. 504–14.
14. Hoehman J.S., Lamas G.A., Buller C.E. et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, № 23. P. 2395–407.
15. Holzmam S. Cyclic GM Pas possible mediator of coronary arterial relaxation by nicorandil (SG-75) // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1983. Vol. 5, № 3. P. 364–70.
16. Holzmam S., Kukovetz W.R., Braida C. et al. Pharmacological interaction experiments differentiate between glibenclamide-sensitive K+ channels and cyclic GMP as components of vasodilation by nicorandil // Eur. J. Pharmacol. 1992. Vol. 215, № 1. P. 1–7.
17. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A. et al. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. 1990. Vol. 66, № 7. P. 679–82.
18. 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. Vol. 359, № 9314. P. 1269–75.
19. Ishibashi Y., Takahashi N., Tokumaru A. et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008. Vol. 51, № 3. P. 311–6.
20. 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. Vol. 30, № 4. P. 970–5.
21. Ishii H., Ichimiya S., Kanashiro M. et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction // Circulation. 2005. Vol. 112, № 9. P. 1284–8.
22. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // Atherosclerosis. 2011. Vol. 214, № 2. P. 415–21.

23. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan // *Circ. J.* 2006. Vol. 70, № 10. P. 1256–62.
24. Kang C.S., Chen C.C., Lin C.C. et al. Effect of ATP-sensitive potassium channel agonists on sympathetic hyperinnervation in postinfarcted rat hearts // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2009. Vol. 296, № 6. P. 1949–59.
25. 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. Vol. 150, № 3. P. 477–477.
26. 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. Nuel. Med.* 2007. Vol. 48, № 10. P. 1676–82.
27. Kishida H., Murao S. Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil on variant angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987. Vol. 42, № 2. P. 166–74.
28. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* 2007. Vol. 370, № 9597. P. 1483–93.
29. Kloner R.A., Shook T., Antman E.M. et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B // *Circulation.* 1998. Vol. 97, № 11. P. 1042–5.
30. Kukovetz W.R., Holzmann S., Braida C. et al. Dual mechanism of the relaxing effect of nicorandil by stimulation of cyclic GMP formation and by hyperpolarization // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991. Vol. 17, № 4. P. 627–33.
31. Kukovetz W.R., Holzmann S., Poch G. Molecular mechanism of action of nicorandil // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 1–7.
32. Lablanche J.M., Bauters C., Leroy F. et al. Prevention of coronary spasm by nicorandil: comparison with nifedipine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 82–5.
33. Lablanche J.M., Banters C., McFadden E.P. et al. Potassium channel activators in vasospastic angina // *Eur. Heart. J.* 1993. Vol. 14, Suppl. B. P. 22–4.
34. Lai C., Onnis E., Solinas R. et al. A new anti-ischemic drug for the treatment of stable effort angina pectoris: nicorandil: comparison with placebo and isosorbide-mononitrate (in Italian) // *Cardiologia.* 1991. Vol. 36, № 9. P. 703–11.
35. Matsubara T., Minatoguchi S., Matsuo H. et al. Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effort in patients with coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35, № 2. P. 345–51.
36. Matsuo H., Watanabe S., Segawa T. et al. Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by in-travenous pretreatmct with ATP-sensitive K+ channel opener nicorandil // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, № 14. P. 1296–303.
37. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G. et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 59–66.
38. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* 1986. Vol. 74, № 5. P. 1124–36.
39. Ozcan C., Terzic A., Bienengraeber M. Effective pharmacotherapy against oxidative injury: alternative utility of an ATP-sensitive

- potassium channel opener // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007. Vol. 50, № 4. P. 411–8.
40. Piper H.M., Garena-Dorado D., Ovize M. A fresh look at reperfusion injury // *Cardiovasc. Res.* 1998. Vol. 38, № 2. P. 291–300.
41. Roland F. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: an overview // *Eur. Heart J.* 1993. Vol. 14, Suppl. B. P. 48–52.
42. Sanada S., Node K., Asanuma H. et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 40, № 5. P. 991–7.
43. Sasaki J., Saeki Y., Kawasaki K. et al. A multicenter comparison of nicorandil and diltiazem on serum lipid, apolipoprotein. and lipoprotein levels in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1992. Vol. 6, № 51. P. 471–4.
44. 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. Vol. 46, № 11. P. 63–7.
45. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients // *Drugs.* 2004. Vol. 64, № 17. P. 1941–55
46. Solaim G., Harris D.A. Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion // *Biochem. J.* 2005. Vol. 390 (Pt. 2). P. 377–94.
47. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators // *Am. J. Cardiol.* 1989. Vol. 63, № 21. P. 18–24.
48. Tanaka K., Kato K., Takano T. et al. Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure // *J. Cardiol.* 2010. Vol. 56, № 3. P. 291–9.
49. The SWAN Study Group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study // *J. Clin. Basic. Cardiol.* 1999. № 2. P. 213–7.
50. Tsutamoto T., Kinoshita M., Nakae I. et al. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in patients with severe congestive heart failure // *Am. Heart. J.* 1994. Vol. 127 (4 Pt. I). P. 866–73.
51. Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K. et al. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *Can. J. Cardiol.* 2004. Vol. 20, № 6. P. 625–9.
52. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G. et al. Antianginal and anti-ischaemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 20, Suppl. 3. P. 67–73.
53. Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1995. Suppl. 2. P. 237–43.
54. Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X. et al. Double-blind, multicenter. active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China // *Cirv. J.* 2007. Vol. 71, № 6. P. 826–33.

**А.М. Шилов\*, А.О. Осия**

УДК [616.12-008.46-002.2-08+616.155.194](045)

ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ФПОВ, кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»

# ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АНЕМИЯ: РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

**Резюме**

Авторы приводят свой опыт клинического наблюдения и лечения 42 больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с железодефицитной анемией (ЖДА) с использованием препаратов железа для парентерального введения (железа карбоксимальтозат — 7 пациентов) и перорального применения (Ферлатум — 42 пациента). Изучена роль ЖДА в формировании тяжести функционального класса (ФК) ХСН. Показана клиническая эффективность препаратов железа в комплексном лечении ХСН: при увеличении содержания сывороточного железа на 97,7% уровень гемоглобина (Hb) вырос на 15,4%, фракция выброса (ФВ) — на 32,2%, что практически в 100% случаев позволило снизить ФК сердечной недостаточности (СН). Включение в программу лечения ХСН препарата Ферлатум обеспечивает клинически необходимое восстановление уровня Hb (110–120 г/л) при ЖДА с минимальными побочными эффектами.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, железодефицит, Ферлатум.

**Abstract**

The authors present their experience of clinical observation and treatment of 42 patients with chronic heart failure (CHF) in combination with iron deficiency anemia (IDA) using iron supplements for parenteral (iron karboksimaltozat — 7 patients) and oral (Ferlatum — 42 patients) use. The role of IDA in the formation of the severity of CHF functional class was studied. It is shown that iron supplementation are clinically effective in treatment of chronic heart failure: with an increase in serum iron at 97.7% level of the hemoglobin (Hb) increased by 15.4%, left ventricle ejection fraction — by 32.2%, which allowed almost in 100% to reduce functional class of CHF. Inclusion of Ferlatum in the treatment program for CHF provides clinically necessary recovery in Hb (110–120 g/l) at IDA with minimum side effects.

**Key words:** chronic heart failure, anemia, iron deficiency, Ferlatum.

Хроническая сердечная недостаточность — это, по сути, неспособность сердца перекачивать объемы крови, необходимые для обеспечения нормального метаболизма в состоянии покоя или при нагрузке. ХСН занимает ведущее место в структуре заболеваемости и инвалидизации среди социально активной группы населения в экономически развитых странах. Распространенность ХСН среди населения европейских стран достигает 3%, в России, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН, — 7% (7 900 000 человек). Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ревматические пороки сердца, миокардиты, а также анемия различного происхождения.

Имеются убедительные данные о непосредственном влиянии анемии на качество и прогноз жизни больных ХСН: частота госпитализаций и летальность при сочетанной патологии значительно выше, чем при изолированных заболеваниях [1, 7, 9, 11, 24]. Метаанализ 20 клинических исследований (97 699 пациентов), опубликованный в 2009 г., документировал статистически достоверную ассоциацию

анемии с низкой ФВ и сниженной толерантностью к физической нагрузке, высоким риском летального исхода при СН. Аналогично в крупном обзоре 34 исследований (включавших суммарно 153 180 пациентов с ХСН) смертность больных с анемией достигла 46,8% против 29,5% пациентов без анемии, независимо от вида СН [9, 11]. Ранее проведенное Фрамингемское исследование показало: анемия является независимым фактором риска для ХСН, а результаты исследования SOLVD продемонстрировали отрицательную обратную связь уровня гематокрита (Ht) со смертностью при ХСН. За 33 месяца наблюдений смертность больных ХСН составила 22, 27 и 34% для величин гематокрита (Ht), равных 40–44%, 35–39% и менее 35% соответственно [16].

В другом исследовании, по данным анализа 91 316 историй болезни пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХСН, анемия оказалась более сильным предиктором необходимости ранней повторной госпитализации, чем наличие АГ или ИБС у больных с хирургической пластикой коронарных артерий. В данном анализе также выявлено, что при снижении Ht на 1% (в пределах от 25 до 37%)

\* Контакты. E-mail: melnik.m.v@gmail.com. Телефон: (499) 268-76-66