

Активатор калиевых каналов никорандил: новые возможности терапии ишемической болезни сердца

Ю.А. Карпов

Никорандил – антиангинальный препарат из группы активаторов калиевых каналов. Его особенностью является двойственный механизм действия, включающий в себя эффекты, обусловленные открытием АТФ-зависимых калиевых каналов, и нитратоподобное действие. Кроме того, никорандил воспроизводит эффект ишемического preconditionирования – адаптации миокарда к повторным эпизодам ишемии. В крупных многоцентровых исследованиях была продемонстрирована способность никорандила уменьшать число неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной стенокардией. Никорандил эффективен также при нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности, у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Уникальность никорандила заключается в том, что он в отличие от β -блокаторов, антагонистов кальция и нитратов не только оказывает антиангинальное действие, но и влияет на прогноз стабильной ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: активатор калиевых каналов, ишемическое preconditionирование, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, никорандил.

В настоящее время достигнуты существенные успехи как в консервативном, так и в хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС), однако она остается основной причиной смертности в большинстве стран мира. В нашей стране смертность от болезней системы кровообращения составляет 57% от всех случаев смертности населения и существенно опережает другие ее причины (новообразования, травмы и т.д.) [1]. При этом около 50% смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится на долю ИБС [1]. Стабильная стенокардия напряжения является наиболее распространенной формой ИБС: она диагностируется более чем у 1/3 пациентов с этим заболеванием. Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечается, что стратегия лечения стабильной стенокардии (СС) должна включать в себя два компонента: повышение качества жизни пациента и улучшение прогноза заболевания [2]. К средствам, улучшающим качество жизни пациента, относят антиангинальные препараты: β -блокаторы, пролонгированные антагонисты кальция, нитраты, блокаторы I_f -каналов синусового узла. Эти препараты оказывают антиишемическое действие за счет снижения потребности миокарда в кислороде или улучшения его кровоснабжения. Основным их клиническим эффектом является уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, благодаря чему повышается толерантность к физической нагрузке и существенно улучшается самочувствие пациента.

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Доказанной эффективностью в отношении прогноза СС обладают антиагреганты и статины; у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом или перенесенным инфарктом миокарда на прогноз влияют также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. β -блокаторы улучшают прогноз СС только у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и при ИБС, осложненной ХСН [1, 3].

В последнее время возрастает интерес к препаратам для лечения СС с принципиально новым механизмом действия – активаторам калиевых каналов. Наиболее широко известным лекарственным средством этой группы является никорандил. Отличительное свойство никорандила – двойственный механизм действия, который связан с особенностью его химической структуры. Наличие в составе молекулы никорандила остатка амида никотиновой кислоты (фрагмента витамина РР) обеспечивает его влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы, а благодаря нитратной группе реализуется нитратоподобный эффект [4]. Активация калиевых каналов приводит к гиперполяризации клеточной мембраны, что вызывает снижение поступления кальция внутрь клетки и, как следствие, дилатацию артериол [5]. Нитратоподобный эффект связан с увеличением продукции оксида азота, который обеспечивает венозную вазодилатацию и расширение крупных коронарных сосудов [6, 7]. Таким образом, никорандил снижает пред- и постнагрузку на миокард, не повышая его потребности в кислороде и не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений, системное артериальное давление, сократимость миокарда [7, 8]. Важным компонентом действия никорандила является его кардиопротекторный эффект, связанный с феноменом ишемического preconditionирования (адаптации миокарда к повторным эпизодам ишемии)

[9]. Реализация этого феномена под действием никорандила обусловлена активацией АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, которая предотвращает избыточное сокращение кардиомиоцитов при восстановлении перфузии миокарда после эпизода ишемии [10]. Моделирование эффекта ишемического preconditionирования приобретает первостепенное значение при подготовке больного ИБС к хирургическому вмешательству (чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование), а также при лечении нестабильной стенокардии.

В клинических исследованиях с применением никорандила установлена его эффективность в терапии ИБС и выявлен ряд преимуществ перед традиционно используемыми антиангинальными средствами.

В исследование IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) было включено 5126 пациентов, страдающих СС (мужчины 45 лет и старше, женщины 55 лет и старше), с высоким риском развития неблагоприятных событий [11]. В качестве базисной терапии ИБС пациенты получали нитраты, пролонгированные антагонисты кальция, β -блокаторы, антиагреганты, статины; в дополнение к этой терапии им назначался никорандил в дозе 10 мг 2 раза в сутки ($n = 2565$) или плацебо ($n = 2561$). Спустя 2 нед после начала терапии никорандилом его дозировку повышали до 20 мг 2 раза в сутки. Длительность наблюдения составила 1–3 года (медиана 1,6 года). Первичная конечная точка исследования определялась как совокупность смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда и внеплановой госпитализации, обусловленной стенокардитическими болями [12].

Терапия никорандилом привела к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки в сравнении с показателем группы плацебо (13,1 и 15,5% соответственно, отношение рисков (ОР) 0,83, $p = 0,014$). Относительное снижение риска составило 17%. Острый коронарный синдром (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия) развился у 6,1% пациентов группы никорандила и у 7,5% пациентов группы плацебо ($p = 0,028$, ОР 0,79). Суммарная частота кардиоваскулярных событий в группе никорандила была значимо ниже, чем в группе плацебо (14,7 и 17,0% соответственно, $p = 0,027$). При включении в первичную конечную точку смерти от всех причин, а не только от ИБС, преимущества никорандила перед плацебо сохранялись (14,9 и 17,3% соответственно, $p = 0,021$, ОР 0,85). Анализ событий вторичной конечной точки (совокупность смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда) не показал различий между группами никорандила и плацебо. Кроме того, пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от пола, возраста, статуса курения, ранее принимаемых антиангинальных препаратов и их количества, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации в анамнезе. При анализе частоты событий первичной конечной точки в этих подгруппах было выявлено, что никорандил сохраняет эффективность вне зависимости от перечисленных факторов.

Таким образом, в исследовании IONA была убедительно продемонстрирована эффективность никорандила в улучшении прогноза ИБС. Следует отметить, что в исследованиях со схожим дизайном, в которых изучалось влияние на прогноз ИБС пролонгированных антагонистов кальция (ACTION) и ивабрадина (BEAUTIFUL), не было выявлено влияния этих препаратов на частоту событий первичной конечной точки при добавлении к терапии ИБС [13, 14]. Можно сказать, что IONA – первое исследование, в котором была продемонстрирована эффективность антиангинального препарата в отношении прогноза ИБС.

Влияние никорандила на частоту неблагоприятных событий у пациентов с ИБС оценивалось и в японском исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) [15]. Это исследование выполнялось по методу случай–контроль, критерием включения в него являлся органический стеноз крупных коронарных артерий не менее 75%. Из 13812 пациентов с ИБС было отобрано 2558 пациентов, ранее принимавших никорандил, в группу контроля вошло такое же число лиц, не получавших данный препарат. Пациенты исследованных групп не различались по тяжести ИБС. Первичная конечная точка определялась как смерть от любой причины, вторичными конечными точками были кардиальная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, церебральная и сосудистая смерть, смерть от других причин, все события, кардиальные события, застойная сердечная недостаточность, внебольничная остановка дыхания и кровообращения. Среднесуточная дозировка никорандила составила 15 ± 5 мг, средняя длительность наблюдения – 2,7 года.

Оказалось, что в группе никорандила частота событий первичной конечной точки была на 35% ниже, чем в группе плацебо (15,23 и 22,61 на 1000 пациентов-лет соответственно, $p = 0,0008$). Риск кардиальной смерти снизился на 56% (4,93 и 11,23 соответственно, $p = 0,0001$), риск фатального инфаркта миокарда – на 56% (2,77 и 6,29 соответственно, $p = 0,0022$), риск церебральной и сосудистой смерти – на 71% (0,58 и 1,90 соответственно, $p = 0,0299$), риск развития ХСН – на 33% (9,71 и 14,23 соответственно, $p = 0,0140$), риск развития внебольничной остановки дыхания и кровообращения – на 64% (1,60 и 4,38 соответственно, $p = 0,0042$). Таким образом, в группе никорандила было достигнуто статистически значимое снижение частоты 5 из 9 событий вторичной конечной точки. Частота нефатального инфаркта миокарда была несколько выше в группе никорандила (на 22%), однако это различие оказалось статистически незначимым. Суммарная частота всех зарегистрированных в исследовании событий была на 12% ниже в группе никорандила, различие также не достигало статистической достоверности ($p = 0,073$).

Важно упомянуть, что в рамках исследования JCAD оценивалась эффективность никорандила в подгруппе пациентов, получавших пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид). Эти лекарственные средства бло-

кируют АТФ-зависимые калиевые каналы, в связи с чем потенциально способны нивелировать эффекты никорандила, обусловленные активацией калиевых каналов (кардиопротективный и артериолодилатирующий). В исследовании IONA подобный анализ не проводился, так как прием производных сульфонилмочевины являлся одним из критериев исключения, в то время как в исследовании JCAD эти лекарственные средства получали 29% пациентов с сахарным диабетом. Частота общей смертности среди пациентов, получавших производные сульфонилмочевины, имела тенденцию к снижению в группе никорандила, хотя и не достигала статистической достоверности ($p = 0,0719$), т.е. прием производных сульфонилмочевины не ухудшал эффективность никорандила. Данный факт можно объяснить тем, что никорандил и производные сульфонилмочевины имеют сродство к различным типам калиевых каналов [16, 17].

В исследовании CESAR 2 (Clinical European Studies in Angina and Revascularization) изучалась эффективность и безопасность никорандила при нестабильной стенокардии [18]. Пациенты с нестабильной стенокардией ($n = 243$), доставленные в стационар по экстренным показаниям, рандомизировались в группу приема никорандила и группу плацебо, препарат назначался в дозе 20 мг 2 раза в день на срок от 2 до 28 сут. Всем пациентам выполнялось 48-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, конечные точки определялись как частота возникновения тахикардий и эпизодов ишемии миокарда. Общее количество эпизодов аритмии было ниже в группе никорандила, чем в группе плацебо (11,2 и 22,8% соответственно, $p = 0,05$), как и количество парных желудочковых экстрасистол (12,4 и 23,2% соответственно, $p = 0,03$). Суправентрикулярная тахикардия регистрировалась у 4 пациентов группы никорандила и у 15 пациентов группы плацебо ($p = 0,017$), желудочковая тахикардия – у 3 и 31 пациента соответственно ($p < 0,0001$). Суммарное число эпизодов ишемии миокарда (как бессимптомной, так и болевой) составило 37 в группе никорандила и 74 в группе плацебо ($p = 0,0028$). Поскольку в указанных группах не было зарегистрировано статистически значимых различий гемодинамических показателей, можно говорить о том, что эффективность никорандила при нестабильной стенокардии обусловлена прежде всего улучшением адаптации миокарда к ишемии, т.е. воспроизведением эффекта ишемического preconditionирования.

Антиаритмический эффект никорандила заслуживает отдельного внимания. В теории активация калиевых каналов укорачивает потенциал действия и эффективный рефрактерный период, тем самым повышая вероятность возникновения аритмий [19]. Однако на практике была продемонстрирована способность никорандила снижать частоту развития аритмий, что также связано с моделированием феномена ишемического preconditionирования [20].

Никорандил продемонстрировал эффективность и при вариантной стенокардии. У пациентов с этим заболеванием, получавших никорандил по 20 мг/сут в течение 3 дней,

значимо снизилась частота приступов стенокардии ($3,6 \pm 0,4$ до $0,7 \pm 0,2$ в день, $p < 0,001$) и уменьшилось число эпизодов элевации сегмента ST ($8,6 \pm 2,7$ до $0,4 \pm 0,2$ в день, $p < 0,01$) [21]. Никорандил оказался эффективнее нифедипина в предотвращении спазма коронарных артерий, индуцированного эргометрином [22]. Эффект препарата при вазоспастической стенокардии связан с его влиянием на тонус коронарных артерий, которое опосредовано активацией калиевых каналов [23].

S. Kasama et al. оценивали эффективность длительной терапии никорандилом у пациентов с первым инфарктом миокарда [24]. В исследование было включено 52 пациента, никорандил вводился болюсно в дозе 4 мг сразу после подтверждения диагноза инфаркта миокарда. Всем больным выполнялось чрескожное коронарное вмешательство, затем проводилась внутривенная инфузия никорандила длительностью не менее 48 ч. После выписки 26 пациентов продолжили прием никорандила в дозе 15 мг/сут, остальные 26 получали плацебо. Спустя 3 нед и 6 мес после чрескожного коронарного вмешательства всем пациентам выполнялась сцинтиграфия, по результатам которой в группе никорандила отмечалось значимое улучшение ряда параметров, отражающих активность симпатических нервов сердца и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) (суммарный показатель дефекта, отношение сердце/средостение и др.). Полученные данные позволили сделать заключение, что длительный прием никорандила предпочтительнее короткого курса терапии у лиц с инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

K. Iwakura et al. выполнили метаанализ, посвященный оценке эффективности никорандила у пациентов с острым инфарктом миокарда [25]. Было проанализировано 17 рандомизированных исследований (15 проспективных и 2 ретроспективных), выполненных в период с 1998 по 2007 г. Суммарное число обследованных пациентов составило 1982, никорандил назначался внутривенно или интракоронарно перед выполнением коронарной реперфузии либо в момент ее проведения. Длительность введения никорандила в различных исследованиях варьировала от 3 до 72 ч, дозировка составляла 1–12 мг при болюсном введении и 2–8 мг/ч при инфузионной терапии.

В 10 исследованиях после коронарной реперфузии оценивался уровень коронарного кровотока по классификации TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). На фоне терапии никорандилом число пациентов с уровнем коронарного кровотока ≤ 2 -й степени было статистически достоверно меньше, чем среди лиц, не получавших препарат (8,7 и 13,8% соответственно, $p = 0,01$). При анализе исследований, в которых никорандил назначался в фиксированной дозе (7 из 10 исследований) не было выявлено связи эффективности препарата с его дозировкой. Объем поражения миокарда оценивался по пиковому уровню креатинфосфокиназы и был несколько ниже на фоне введения никорандила, хотя различия не достигали критерия достоверности ($p = 0,052$). Применение никорандила оказало благоприятное влияние

на процесс ремоделирования ЛЖ. По результатам анализа 11 исследований ($n = 905$) фракция выброса ЛЖ спустя 4 ± 2 мес после инфаркта миокарда в группе никорандила увеличилась на 3,7% в сравнении с показателем группы контроля (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8; 5,7). Анализ 7 исследований ($n = 698$) показал, что применение никорандила привело к уменьшению индекса конечного диастолического объема ЛЖ на 8,8 мл/м² в сравнении с показателем группы контроля (95% ДИ -14,4; -3,3). Поскольку указанные эхокардиографические параметры являются основными предикторами неблагоприятных событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, есть основания полагать, что применение никорандила позволяет улучшить прогноз у этой категории больных [25].

Данные предположения получили подтверждение в более позднем исследовании Y. Sakata et al., которые проанализировали влияние перорального приема никорандила на жесткие конечные точки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [26]. В исследование было включено 1846 пациентов, госпитализированных в течение 24 ч с момента развития инфаркта миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство и выписанных из стационара. После выписки 535 из них получали никорандил, 1311 – не получали (контрольная группа). Применение никорандила существенно уменьшило общую смертность: в группе приема препарата она была на 43% ниже, чем в контрольной группе (2,4 и 4,2% соответственно, $p = 0,0358$).

Никорандил продемонстрировал эффективность и при острой сердечной недостаточности [27]. Из 402 пациентов, доставленных в стационар по поводу этого клинического состояния, 78 получали никорандил, 324 составили группу контроля. Препарат назначался болюсно в дозе 0,1–0,2 мг/кг, затем в виде непрерывной инфузии на срок не менее 3 сут (средняя длительность введения $4,4 \pm 1,2$ сут). Уже спустя 30 дней наблюдения частота летальных исходов и повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности оказалась значимо более низкой в группе никорандила (2,6 и 10,8% соответственно, $p = 0,0238$), это преимущество никорандила сохранялось и по прошествии 6 мес наблюдения (9,0 и 23,2% соответственно, $p = 0,0053$). Внутривенное введение никорандила было одним из значимых прогностических факторов, определяющих частоту смертности и повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, наряду с такими факторами, как возраст, систолическое артериальное давление, уровень креатинина, III–IV функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA. Бессобытийная выживаемость в группе никорандила была значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,006$).

В ряде исследований был выявлен ангиопротективный эффект никорандила. M. Sekiya et al. продемонстрировали, что применение никорандила у больных ИБС препятствует увеличению толщины комплекса интима–медиа и улучшает потокзависимую дилатацию плечевой артерии, в то время как изосорбида динитрат не обладает подобными эффектами [28]. У пациентов, не страдающих ИБС, но име-

ющих факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, никорандил также улучшал потокзависимую дилатацию плечевой артерии; кроме того, его применение привело к значимому снижению концентрации маркеров атеросклероза (модифицированных малондиальдегидом липопротеидов низкой плотности и высокочувствительного С-реактивного белка) [29]. Имеются данные о том, что никорандил стимулирует фибринолиз у больных ИБС за счет снижения концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа [30]. Таким образом, применение никорандила может снижать риск коронарного тромбоза у пациентов с ИБС, что является еще одним механизмом улучшения прогноза заболевания.

Отметим также отечественные исследования никорандила. Ж.М. Сизова и соавт. изучали антиангинальную эффективность и безопасность никорандила у пациентов, страдающих СС II–III ФК [31]. В исследовании приняли участие 30 больных ИБС. В течение первых 2 нед все пациенты получали в качестве базисной терапии амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки и использовали никорандил только для купирования приступов стенокардии. На втором этапе исследования 15 пациентов продолжили прием амлодипина, остальные 15 были переведены на терапию никорандилом в дозе 20 мг 3 раза в сутки. Оценка эффективности препаратов проводилась через 4 и 12 нед лечения. В обеих группах в эти сроки отмечалось статистически значимое снижение частоты приступов стенокардии. В то же время длительность приступов стенокардии в группе никорандила значимо снизилась уже к концу 4-й недели, тогда как в группе амлодипина она достоверно уменьшилась только к 12-й неделе. Сходная динамика была отмечена и при анализе толерантности к физической нагрузке: в группе никорандила она повысилась уже через 4 нед терапии, а в группе амлодипина – лишь спустя 12 нед. В обеих группах отмечалось уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда и улучшение показателей вопросника общего здоровья. В исследовании оценивалась и переносимость никорандила, которая была хорошей у большинства пациентов (80%); побочные эффекты в виде тошноты, головной боли, головокружения развились лишь у 3 пациентов и не потребовали отмены препарата. Было продемонстрировано, что никорандил эффективен как для купирования приступов стенокардии, так и в качестве средства базисной терапии ИБС.

Л.Ю. Бадриджина и соавт. обследовали 50 больных со стабильной стенокардией напряжения III ФК [32]. В дополнение к стандартной антиангинальной терапии пациентам назначался никорандил в дозе 20 мг 2 раза в сутки либо амлодипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки, длительность наблюдения составила 3 мес. Применение никорандила на 24,6% снизило частоту приступов стенокардии, на 24,6% повысило пороговую мощность физической нагрузки, уменьшило частоту и продолжительность эпизодов ишемии, а также величину максимальной депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

В большинстве исследований с применением никорандила, продолжавшихся в течение 3 лет и более, отмечалась его хорошая переносимость [33, 34]. В обзоре 20 проспективных контролируемых исследований выявлено, что число побочных эффектов на фоне приема никорандила сравнимо с таковым при терапии нитратами, β -блокаторами, антагонистами кальция, однако никорандил в отличие от антагонистов кальция не влияет на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений [35]. Наиболее частые побочные эффекты никорандила – головная боль (3,5–9,5%) и головокружение (0,65%) [33, 36]. Для снижения вероятности развития нежелательных явлений целесообразно начинать терапию низкими дозами никорандила с последующим титрованием под контролем переносимости препарата [37].

Обобщая результаты приведенных исследований, можно с уверенностью сказать, что никорандил – уникальный антиангинальный препарат, не имеющий аналогов на сегодняшний день. Никорандил не только обладает доказанной антиангинальной эффективностью, но и улучшает прогноз у больных ИБС в отличие от β -блокаторов, нитратов и антагонистов кальция. Он может применяться как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии, сочетается с другими антиангинальными средствами. В 2006 г. активаторы калиевых каналов были включены в рекомендации Европейского общества кардиологов как средство для лечения СС [2]. В 2009 г. препарат никорандила был зарегистрирован и начал производиться компанией ПИК-ФАРМА в России. В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной терапии и профилактике (ВНОК, 2011 г.) подчеркивается, что никорандил целесообразно использовать у пациентов со стабильной ИБС в связи с доказанным влиянием на прогноз заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) [38]. В английских рекомендациях по лечению стабильной стенокардии NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2011 г. никорандил рассматривается как дополнительный препарат для лечения СС в случае неэффективности β -блокаторов или антагонистов кальция либо как средство монотерапии в случае непереносимости препаратов этих групп [39].

Никорандил продемонстрировал высокую эффективность и при нестабильных состояниях (нестабильная стенокардия, в том числе вариантная, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность). Назначение препарата до и после кардиохирургических манипуляций облегчает течение послеоперационного периода и улучшает прогноз заболевания. С недавних пор в Японии никорандил применяется не только для лечения СС, но и в терапии острой сердечной недостаточности, в том числе острой декомпенсации ХСН [40]. Стоит ожидать, что дальнейшие исследования никорандила позволят существенно расширить список показаний к его применению и в нашей стране.

Список литературы

1. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 4.
2. Fox K. et al. // Eur. Heart J. 2006. V. 27. № 11. P. 1341.
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М., 2005.
4. Taira N. // Am. J. Cardiol. 1989. V. 63. № 21. P. 18.
5. Holzmann S. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1992. V. 215. № 1. P. 1.
6. Kinoshita M., Sakai K. // Cardiovasc. Drugs Ther. 1990. V. 4. № 4. P. 1075.
7. Kukovetz W.R. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. V. 17. № 4. P. 627.
8. Kukovetz W.R. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. V. 20. Suppl. 3. P. 1.
9. Murry C.E. et al. // Circulation. 1986. V. 74. № 5. P. 1124.
10. Abdallah Y. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. 2010. V. 48. № 1. P. 270.
11. IONA Study Group // Lancet. 2002. V. 359. № 9314. P. 1269.
12. IONA Study Group // Heart. 2001. V. 85. № 6. P. E9.
13. Poole-Wilson P.A. et al. // Lancet. 2004. V. 364. № 9437. P. 849.
14. Fox K. et al.; BEAUTIFUL Investigators // Lancet. 2008. V. 372. № 9641. P. 807.
15. Horinaka S. et al.; JCAD Study Investigators // Circ. J. 2010. V. 74. № 3. P. 503.
16. Gribble F.M., Ashcroft F.M. // Diabetologia. 1999. V. 42. № 7. P. 845.
17. Mocanu M.M. et al. // Circulation. 2001. V. 103. № 25. P. 3111.
18. Patel D.J. et al. // Eur. Heart J. 1999. V. 20. № 1. P. 51.
19. Billman G.E. // Cardiovasc. Res. 1994. V. 28. № 6. P. 762.
20. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. V. 29. № 5. P. 1035.
21. Kishida H., Murao S. // Clin. Pharmacol. Ther. 1987. V. 42. № 2. P. 166.
22. Lablanche J.M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. V. 20. Suppl. 3. P. S82.
23. Kaski J.C. // Cardiovasc. Drugs Ther. 1995. V. 9. Suppl. 2. P. 221.
24. Kasama S. et al. // J. Nucl. Med. 2007. V. 48. № 10. P. 1676.
25. Iwakura K. et al. // Circ. J. 2009. V. 73. № 5. P. 925.
26. Sakata Y. et al. // J. Cardiol. 2012. V. 59. № 1. P. 14.
27. Ishihara S. et al. // Circ. J. 2012. V. 76. № 5. P. 1169.
28. Sekiya M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2005. V. 46. № 1. P. 63.
29. Ishibashi Y. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2008. V. 51. № 3. P. 311.
30. Sakamoto T. et al. // Circ. J. 2004. V. 68. № 3. P. 232.
31. Сизова Ж.М. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6(3). С. 455.
32. Бадридиноva Л.Ю. и др. // Клин. фармакол. и тер. 2009. № 6. С. 124.
33. Dunn N. et al. // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 1999. V. 8. № 3. P. 197.
34. Roland E. // Eur. Heart J. 1993. V. 14. Suppl. B. P. 48.
35. Hanai Y. et al. // Yakugaku Zasshi. 2010. V. 130. № 11. P. 1549.
36. Witchitz S., Darmon J.Y. // Cardiovasc. Drugs Ther. 1995. V. 9. Suppl. 2. P. 237.
37. Horinaka S. // Drugs. 2011. V. 71. № 9. P. 1105.
38. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2011. Т. 10. № 6. Прилож. 2.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK. Clinical guideline 126: Management of stable angina July 2011.
40. <http://www.medscape.com/viewarticle/566816>