

СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА СВЯЗАННОЕ С ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ НИКОРАНДИЛОМ ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА

Саката Я.¹, Накатани Д.¹, Шимицу М.¹, Сунна Ш.¹, Усами М.¹, Матсумото С.¹, Хара М.¹, Сумитсуй С.^{1,2}, Кавано Ш.³, Ивакура К.⁴, Хамасаки Т.⁵, Сато Х.⁶, Нанто Ш.^{1,2}, Хори М.⁷, Комуро И.⁷, от имени Рабочей Группы исследования OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study).

Введение. В ранее выполненных исследованиях было продемонстрировано, что терапия никорандилом способна снижать частоту коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В то же время остается открытым вопрос о том, снижает ли пероральная терапия никорандилом показатели смертности после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Методы и результаты. Нами было изучено влияние пероральной терапии никорандилом на частоту сердечно-сосудистых событий у 1846 больных ОИМ, которые были госпитализированы в первые 24 ч после развития инфаркта, перенесли экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и были выписаны из стационара живыми. Участники исследования были разделены на две группы: группа N (n=535), при выписке получавшая пероральную терапию никорандилом, и группа С (n=1311), на момент выписки не получавшая никорандил. Обе группы достоверно не различались по возрастному-половому составу, индексу массы тела, распространенности факторов коронарного риска и наличию инфаркта в анамнезе. В то же время в группе N наблюдалась большая частота многососудистого поражения коронарных сосудов и меньшая частота успешно выполненных ЧКВ. За время периода наблюдения (340–1088 дней; медиана 709 дней) частота смерти от любых причин в группе N была на 43% ниже, чем в группе С (2,4% против 4,2%, соответственно; $p=0,0358$ для стратифицированного лог-ранг теста). По данным многомерного регрессионного анализа Кокса, терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара (относительный риск (ОР) 0,495; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,254–0,966; $p=0,0393$). При этом

не наблюдалось аналогичного снижения риска таких сердечно-сосудистых событий, как повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт и нарушения сердечного ритма.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что пероральная терапия никорандилом снижает смертность после перенесенного ОИМ.

Адаптированный перевод из журнала *Journal of Cardiology* (2012) 59, 14–21

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 90–97

Ключевые слова: никорандил, острый инфаркт миокарда, смертность, вторичная профилактика.

¹ Кафедра кардиоваскулярной медицины, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ² Кафедра передовой кардиоваскулярной терапии, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ³ Кардиоваскулярное отделение, Главный госпиталь Kawachi, Осака; ⁴ Кардиологическое отделение, Госпиталь им. Sakurabashi Watanabe, Осака; ⁵ Отдел биомедицинской статистики, Высшая школа медицины Университета Осаки, Осака; ⁶ Школа по изучению социального обеспечения в центрах здоровья и клиниках, Университет Kwansei Gakuin, Осака; ⁷ Медицинский центр по изучению рака и кардиоваскулярных заболеваний, Осака, Япония.

Несмотря на то, что прогресс в сфере лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) привел к снижению риска летального исхода при этом заболевании [1–3], долгосрочные показатели смертности у перенесших ОИМ пациентов остаются высокими [4]. С целью дальнейшего снижения риска смерти после перенесенного ОИМ, продолжается поиск оптимальных методов фармакологической модификации функции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также путей стабилизации атеросклеротических коронарных бляшек, поскольку данные показатели связаны с дальнейшим прогнозом заболевания [5]. В частности, обладающий кардиопротективными свойствами антиангинальный препарат никорандил может оказывать благоприятное влияние на клинические исходы у пациентов с ранее перенесенным ОИМ [6–19].

Никорандил — эфир никотинамида, обладающий нитратоподобными свойствами и способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы — все чаще применяется для лечения ИБС. Никорандил ослабляет выраженность симптомов ишемии, а также обладает целым рядом кардиопротективных свойств, таких как фармакологическое прекондиционирование [6–8], восстановление кровотока в ишемизированных и “no-reflow” зонах миокарда [9–13], предотвращение перегрузки кар-

диомиоцитов ионами кальция Ca^{2+} [14, 15] и уменьшение выраженности нарушения симпатической иннервации сердца [16–18]. Несмотря на то, что кардиопротективные эффекты никорандила в условиях острого ишемического повреждения были подробно описаны в многочисленных клинических исследованиях [9–13, 17, 20–25], остается недостаточно изученным долгосрочное влияние никорандила на частоту смертности и вторичных осложнений после ОИМ [18, 26].

В данном исследовании было изучено влияние пероральной терапии никорандилом при выписке из стационара на смертность в относительно большой выборке перенесших ОИМ пациентов.

Материал и методы

Исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study)

Проспективное, многоцентровое обсервационное исследование OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) было выполнено на базе 25 клинических центров в японской префектуре Осака, с целью сбора и анализа демографических, клинических и биохимических данных, а также информации о выполненных лечебных процедурах и зарегистрированных клинических исходах у пациентов с ОИМ [3, 27–30]. В рамках исследования OACIS врачи-кар-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, принимавших (Группа N) и не принимавших никорандил (Группа С)

Признак	Группа С (n=1311)	Группа N (n=535)	Значение p
Возраст (лет)	65,7±12,1	66,2±11,8	0,388
Мужской пол	990 (75,5%)	411 (76,8%)	0,589
Время от развития симптоматики до госпитализации (ч)	5,2±5,5	4,9±5,5	0,255
STEMI	1129 (86,8%)	467 (87,5%)	0,76
Класс по Killip >1	1067 (85,3%)	429 (82,7%)	0,192
Остановка дыхания и кровообращения	38 (2,9%)	12 (2,2%)	0,528
Пиковый уровень креатинкиназы (Ед/л)	2971±2645	3144±2634	0,223
Уровень креатинина сыворотки (мг/дл)	1,04±1,16	1,06±1,19	0,752
Сопутствующая патология			
Ожирение	405 (32,6%)	174 (33,5%)	0,739
Сахарный диабет	416 (31,7%)	192 (35,9%)	0,091
Гипертензия	838 (65,5%)	342 (65,9%)	0,913
Дислипидемия	557 (44,3%)	250 (48,3%)	0,142
Курение	786 (60,9%)	328 (62,4%)	0,595
ИМ в анамнезе	149 (11,5%)	58 (11,0%)	0,807
Результаты ангиографии			
Исходный класс по TIMI			0,484
0	754 (57,8%)	304 (57,3%)	
1	142 (10,9%)	54 (10,2%)	
2	246 (18,9%)	93 (17,5%)	
3	163 (12,5%)	80 (15,1%)	
Многососудистое поражение	534 (41,0%)	269 (50,5%)	
Коллатеральные сосуды	402 (31,2%)	164 (31,5%)	
Инфаркт-ассоциированный сосуд – левая передняя нисходящая артерия	552 (41,8%)	242 (46,0%)	
Реперфузионная терапия			
ЧКВ	1331 (100%)	535 (100%)	1
Стентирование	1225 (93,5%)	507 (94,9%)	0,282
Тромбэктомия	921 (70,3%)	354 (66,2%)	0,086
Установка стента с лекарственным покрытием	89 (6,8%)	35 (6,8%)	0,918
ЧСЛП	29 (2,2%)	6 (1,1%)	0,135
ВАБК	184 (14,0%)	97 (18,1%)	0,032
Экстренное АКШ	9 (0,7%)	5 (0,9%)	0,563
Временная кардиостимуляция	275 (21,3%)	101 (19,3%)	0,371
Успешная реперфузия	1217 (93,6%)	481 (91,1%)	0,07
Феномен no-reflow	36 (5,5%)	16 (6,8%)	0,517
Лекарственная терапия при выписке из стационара			
Антиагреганты	1289 (98,3%)	529 (98,9%)	0,529
ИАПФ	419 (32,0%)	279 (52,1%)	<0,001
БРА	647 (49,4%)	175 (32,7%)	<0,001
ИАПФ и/или БРА	1038 (79,2%)	435 (81,3%)	0,038
β-блокаторы	813 (62,0%)	303 (56,6%)	0,036
Статины	689 (52,6%)	298 (55,7%)	0,237
Антагонисты кальция	205 (15,6%)	70 (13,1%)	0,171
Нитраты	255 (19,5%)	91 (17,0%)	0,237
Диуретики	336 (25,6%)	143 (26,7%)	0,64

Примечание: результаты представлены в виде «средняя величина ± стандартное отклонение» для непрерывных переменных.

Сокращения: АКШ – аортокоронарное шунтирование; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСЛП – чрескожная сердечно-легочная поддержка; STEMI, ST elevation myocardial infarction – инфаркт миокарда, сопровождающийся подъемом сегмента ST; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction – оценочная шкала TIMI («тромболизис при инфаркте миокарда»).

диологи и специально обученные медицинские сестры регистрировали информацию о социально-демографических признаках, медицинском анамнезе, выполненных лечебных вмешательствах и клинических исходах за время периода госпитализации, а также выполняли сбор клинических данных через 3, 6 и 12 месяцев после развития ОИМ. При последующем наблюдении клинические данные регистрировались ежегодно. Источниками информации были стационарные истории болезни, а также опрос самих пациентов, членов их семей и лечащих врачей. Все полученные данные передавались в Центр сбора данных (кафедра сердечно-сосудистой медицины, Медицинский факультет Университета Осаки, Суита, Япония) для дальнейшей обработки и анализа. Критерием диагноза ОИМ было наличие не менее двух из следующих трех признаков: 1) жалобы на боль, чувство давления или стеснения в грудной клетке продолжительностью более 30 минут; 2) подъем сегмента ST на 0,1 мВ и более в одном отведении от конечностей либо двух грудных отведениях; 3) сывороточные уровни креатинкиназы (КК) в два и более раза выше верхней границы нормы.

Участники исследования

Среди всех участников регистра исследования OACIS, 1846 последовательно включенных пациентов отвечали следующим критериям включения в настоящий анализ данных: 1) госпитализация в течение первых 24 ч после развития ОИМ, в период с января 2005 г. по март 2009 г.; 2) экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) при поступлении; 3) отсутствие летального исхода вплоть до момента выписки из стационара. При выписке 535 больных получали пероральную терапию никорандилом (группа N), в то время как остальные пациенты (n=1311) не принимали никорандил на момент выписки из стационара (группа C).

Клинические конечные точки

У пациентов из групп N и C было выполнено сравнение демографических и клинических характеристик, а также частоты основных конечных точек на протяжении пяти лет после выписки из стационара (смерть от любых причин, нефатальный повторный ОИМ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности и коронарная реваскуляризация, в том числе ЧКВ и аорто-коронарное шунтирование).

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианных значений, 25-х и 75-х перцентилей для непрерывных переменных и в виде абсолютных значений и процентов для категориальных переменных. Межгрупповые различия непрерывных переменных оценивались с помощью *t*-критерия Стьюдента; для сравнения

категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат. Факторы, ассоциирующиеся с риском смерти, были изучены с помощью многомерного регрессионного анализа Кокса, основанного на допущении пропорциональности рисков. С целью минимизировать возможное влияние факторов-конфаундеров, в модель Кокса были включены 14 переменных, отражающих клинические характеристики больных и выполненные терапевтические вмешательства. В частности, в модель вошли возраст, пол, наличие ожирения, сахарного диабета, гипертензии или дислипидемии, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, назначение статинов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы либо бета-блокаторов. Выживаемость больных была оценена с помощью кривых Каплана-Майера. Для оценки достоверности различий выживаемости применялся стратифицированный лог-ранг тест. Анализ данных был выполнен с помощью статистических пакетов SAS для Windows (версия 9.1.3; SAS Inc., Cary, NC) и PASW Statistics (версия 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Для всех видов анализа данных различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошли 535 пациентов, получавших никорандил при выписке (Группа N), и 1311 больной, не принимавший никорандил на момент выписки из стационара (Группа C). Исходные характеристики участников, в том числе характер сердечно-сосудистой терапии до начала и во время исследования, представлены в таблице 1. Обе группы достоверно не различались по возрастно-половому составу, индексу массы тела, распространенности таких факторов сердечно-сосудистого риска как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, ожирение и курение, либо по наличию в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда. В то же время, для пациентов Группы N было более характерно многососудистое поражение коронарных артерий, выполнение внутриаортальной баллонной контрпульсации и более низкие показатели успешного ЧКВ (послеоперационный класс TIMI3). Таким образом, у больных Группы N клиническое течение основного заболевания было более тяжелым.

Медианное время наблюдения составило 709 дней (от 340 до 1088 дней). За весь период наблюдения частота смерти от любых причин в Группе N была на 43% ниже, чем в Группе C. Это различие не достигало статистической значимости (2,4% против 4,2%, соответственно; $p=0,0849$ для лог-ранг теста). Тем не менее, проведенный многомерный регрессионный анализ Кокса показал наличие зависимости между некоторыми переменными и смертностью пациентов с ОИМ после выписки из стационара. В частности, после учета этих переменных кривые смертности

Таблица 2

Предикторы летального исхода после выписки из стационара

Признак	Результаты многомерного регрессионного анализа Кокса			
Терапия:	ОР	Верхняя граница ДИ	Нижняя граница ДИ	Значение р
Статины	0,904	0,516	1,583	0,7247
Ингибиторы РАС	0,894	0,488	1,638	0,7166
Бета-блокаторы	1,408	0,802	2,470	0,2332
Антагонисты кальция	0,493	0,221	1,102	0,0849
Никорандил	0,495	0,254	0,966	0,0393

Примечание: Признаки: возраст, пол, сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное чрескожное коронарное вмешательство, пиковый уровень креатинкиназы, прием бета-блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), статинов, антагонистов кальция и никорандила.

Таблица 3

Влияние пероральной терапии никорандилом на частоту сердечно-сосудистых событий

Сердечно-сосудистое событие	ОР	95% ДИ	Значение р
Смерть	0,495	0,254–0,966	0,039
Инфаркт миокарда	0,873	0,469–1,624	0,667
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	0,741	0,410–1,338	0,319
Нарушения сердечного ритма	0,737	0,360–1,509	0,366
Инсульт	0,363	0,170–1,229	0,103

Примечание: Признаки: возраст, пол, сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, курение, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное чрескожное коронарное вмешательство, пиковый уровень креатинкиназы, прием бета-блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов, антагонистов кальция и никорандила.

Каплан-Майера показали достоверные отличия между группами N и C ($p=0,0358$ для стратифицированного лог-ранг теста; рис. 1).

Несмотря на то, что в обеих группах пациенты получали дополнительную медикаментозную терапию с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, снижение показателей смертности было связано лишь с приемом никорандила (табл. 2). По данным многомерного регрессион-

ного анализа Кокса, терапия никорандилом достоверно снижала риск смерти от любых причин после выписки из стационара (ОР 0,495; 95% ДИ 0,254–0,966; $p=0,0393$). При этом не наблюдалось аналогичного снижения риска повторного ОИМ, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и инсульта (табл. 3). Согласно результатам анализа в подгруппах пациентов, не было установлено достоверного статистического взаимодействия между терапией никорандилом и такими переменными как возраст, пол, наличие сахарного диабета, гипертензия, дислипидемия, многососудистое поражение коронарных артерий, успешное выполнение ЧКВ и пиковые уровни КК (табл. 4). Таким образом, прием никорандила достоверно снижал смертность пациентов независимо от дополнительных клинических характеристик пациентов с ОИМ. Кроме того, анализ в подгруппах продемонстрировал, что снижение смертности при терапии никорандилом было наиболее выраженным у больных моложе 75 лет, лиц с гипертензией и пациентов мужского пола (табл. 4).

Обсуждение

В данном исследовании было впервые показано благоприятное действие никорандила для снижения смертности у перенесших ОИМ пациентов в условиях клинической практики. Ретроспективный анализ данных, полученных для относительно большой

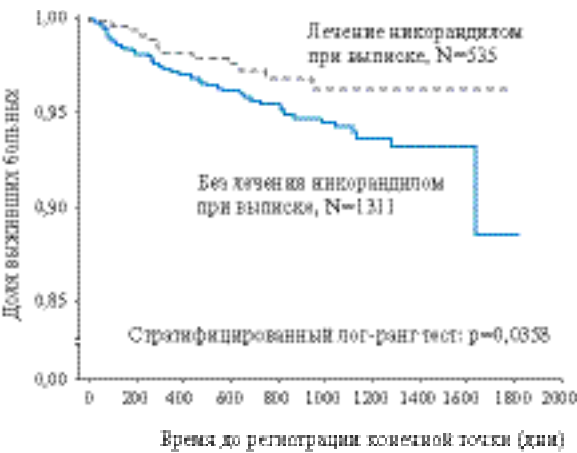


Рис. 1. Кривые Каплан-Майера: смертность пациентов в течение 5 лет после ОИМ. Величина $p<0,05$ в многомерной регрессионной модели Кокса (после учета переменных имеющих $p<0,1$).

Таблица 4

Предикторы летального исхода после выписки из стационара: результаты анализа в подгруппах

Подгруппа		n	ОР	95% ДИ	Значение p	Значение p для теста статистического взаимодействия
Возраст (лет)	<75	1242	0,294	0,088–0,984	0,0471	0,2012
	≥75	435	0,817	0,371–1,797	0,6145	
Пол	Женский	431	0,792	0,219–2,866	0,7224	0,4888
	Мужской	1394	0,474	0,227–0,991	0,0472	
Сахарный диабет	Нет	1210	0,481	0,182–1,269	0,1391	0,6086
	Да	608	0,610	0,259–1,438	0,2587	
Гипертензия	Нет	618	0,802	0,215–2,990	0,7425	0,1672
	Да	1180	0,429	0,200–0,921	0,0298	
Дислипидемия	Нет	954	0,542	0,250–1,173	0,1199	0,6556
	Да	805	0,308	0,082–1,152	0,0802	
Многососудистое поражение коронарных артерий	Нет	1006	0,596	0,205–1,733	0,3423	0,8772
	Да	803	0,483	0,213–1,096	0,0815	
Успешное ЧКВ	Нет	130	0,365	0,041–3,291	0,3692	0,9888
	Да	1647	0,544	0,277–1,069	0,0775	
Пиковый уровень КК (Ед/л)	<3000	1203	0,532	0,227–1,247	0,1464	0,7414
	≥3000	621	0,530	0,198–1,418	0,2061	

Сокращения: КК – креатинкиназа; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, n – количество пациентов.

когорты больных с ОИМ, продемонстрировал, что пероральная терапия никорандилом снижает риск смерти от любых причин на протяжении пятилетнего периода наблюдения. Полученные нами результаты позволяют предположить, что никорандил способен улучшать выживаемость пациентов после перенесенного ОИМ.

Наиболее важным результатом данного исследования является тот факт, что у выписанных из стационара больных с ОИМ терапия никорандилом снижала риск смерти от любых причин почти на 50% (ОР 0,495; 95% ДИ 0,254–0,966; $p=0,0393$). Эти данные согласуются с результатами недавно выполненного крупного рандомизированного контролируемого исследования IONA (Impact of Nicorandil in Angina) Великобритания [31] и ретроспективного анализа данных исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) Япония [32], которые продемонстрировали благоприятное действие никорандила на показатели заболеваемости и смертности у пациентов с ИБС. Так, в исследовании IONA среди 2565 больных, получавших пероральную терапию никорандилом (по 20 мг два раза в сутки) отмечалось статистически значимое снижение частоты всех сердечно-сосудистых событий, по сравнению с группой плацебо ($n=2561$) [31]. Кроме того, в группе никорандила наблюдалась тенденция к снижению смертности (4,3%, по сравнению с 5,0% в группе плацебо; ОР 0,85; $p=0,222$). Этот благоприятный эффект не достигал статистической значимости, по всей вероятности, вследствие относительно короткого периода наблюдения (в среднем 1,6 года). Целью крупного многоцентрового проспективного обсервационного исследования JCAD было

изучение факторов риска, медикаментозной терапии и клинических исходов у японских пациентов с ИБС ($n=13812$) [33]. Как было показано Horigaka и соавторами в ретроспективном анализе данных исследования JCAD [32], на протяжении всего периода наблюдения (в среднем 2,7 года) частота основной конечной точки (смерть от любых причин) была на 35% ниже (ОР 0,65; $p=0,0008$) у принимавших никорандил больных ($n=2558$), по сравнению с пациентами из группы контроля ($n=2558$). Более того, терапия никорандилом ассоциировалась с существенным снижением частоты дополнительных конечных точек, таких как сердечная смерть (56%), фатальный инфаркт миокарда (56%), церебральная либо сосудистая смерть (71%) и застойная сердечная недостаточность (33%) [32]. Таким образом, приведенные выше данные позволяют предположить, что никорандил снижает смертность у больных ИБС, в том числе перенесших ОИМ.

Следует отметить, что терапия никорандилом на момент выписки из стационара была связана со снижением смертности (табл. 1) несмотря на то, что этот препарат назначался не вместо, а дополнительно к другим кардиопротективным лекарственным средствам. Характер медикаментозной терапии, направленной на вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий, был сходным в группах N и C. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения никорандила в сочетании с такими широко используемыми препаратами, как бета-блокаторы и/или ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Кроме того, результаты данного исследования позволяют предположить,

что благоприятный эффект никорандила отмечается у всех перенесших ОИМ пациентов, поскольку анализ в подгруппах не выявил достоверного взаимодействия между терапией никорандилом и целым рядом клинических характеристик (табл. 4). Среди принимавших никорандил пациентов максимальное снижение риска смерти регистрировалось у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией (табл. 4). В частности, среди участников моложе 75 лет прием никорандила снижал смертность на 71% (ОР 0,294; 95% ДИ 0,088–0,984; $p=0,047$). Таким образом, никорандил может рассматриваться в качестве эффективного препарата первой линии у всех перенесших ОИМ больных и, в первую очередь, у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией.

Вплоть до настоящего времени, точные механизмы положительного клинического эффекта никорандила остаются недостаточно изученными. Тем не менее, улучшение выживаемости у принимающих никорандил больных с ИБС или ОИМ может быть обусловлено следующими фармакологическими и иными свойствами этого препарата. Во-первых, кардиопротективный эффект никорандила, наблюдающийся в острой фазе ОИМ и/или в условиях острой ишемии миокарда [9–13, 17, 20–25], может распространяться как на фазу восстановления после ОИМ, так и на более отдаленные сроки постинфарктного периода. Во-вторых, как было продемонстрировано в исследовании J-WIND [26], терапия никорандилом в отдаленные сроки постинфарктного периода способна улучшать функцию левого желудочка и, тем самым, снижать показатели смертности. В-третьих, положительное влияние никорандила на активность симпатической нервной системы также может играть определенную роль в улучшении выживаемости пациентов после ОИМ. Как было показано Kasama и соавторами [18] в одноцентровом исследовании с относительно небольшим объемом выборки, долгосрочная терапия никорандилом (15 мг/сут на протяжении 6 месяцев) приводила к улучшению симпатической иннервации сердца у больных ОИМ. В-четвертых, никорандил способен снижать долгосрочные показатели смертности за счет антигипертензивного эффекта [34]. В нашем исследовании никорандил назначался не в качестве альтернативы иным кардиопротективным либо антигипертензивным препаратам, но в сочетании с ними. Таким образом, в группе никорандила снижение уровней артериального давления могло быть более выраженным, чем в группе контроля, что, в свою очередь, приводило к уменьшению долгосрочного риска смерти. В-пятых, лучшая приверженность терапии никорандилом в течение длительного периода времени и отсутствие развития толерантности к нему могли также способствовать снижению смертности.

В нашем исследовании прием никорандила не ассоциировался с выраженным снижением частоты иных сердечно-сосудистых событий, что отличается от результатов исследований IONA [31] и JCAD [32]. Данное различие могло быть связано с отличиями исходных характеристик пациентов. В наше исследование включались больные, перенесшие нефатальный ОИМ, в то время как участниками исследований IONA и JCAD являлись пациенты со стабильной стенокардией либо ИБС [31, 32]. Кроме того, наши больные могли получать более агрессивную медикаментозную терапию, направленную на вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений после ОИМ. Частота дополнительного приема кардиопротективных препаратов (антиагрегантов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), β -блокаторов и статинов) в нашем исследовании была выше или сопоставима с таковой в исследованиях IONA и JCAD [31, 32]. Также следует отметить, что все наши пациенты перенесли экстренное ЧКВ на инфаркт-ассоциированных артериях; плановое ЧКВ на других пораженных сосудах могло быть выполнено позднее, в острой фазе ОИМ или в периоде восстановления. Это могло приводить к уменьшению выраженности остаточной ишемии миокарда и к профилактике сердечно-сосудистых осложнений ишемического генеза. Таким образом, благоприятные эффекты никорандила в отношении снижения частоты иных сердечно-сосудистых осложнений (не смерти от любых причин) могли быть «замаскированы» дополнительным назначением кардиопротективных препаратов, а также различиями в тактике лечения поражения коронарных артерий.

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, его ретроспективный обсервационный дизайн не предоставлял возможности сбора подробной информации о дозах, продолжительности и приверженности терапии никорандилом, а также данных о состоянии сердечной функции на момент выписки из стационара. Во-вторых, у пациентов Группы N клиническое течение ИБС было более тяжелым, что проявлялось, например, в большей распространенности многососудистого поражения коронарных сосудов и меньшей частоте успешного выполнения ЧКВ. Как следствие, клиническая эффективность никорандила могла быть недооценена. В-третьих, в данное исследование включались лишь больные, которым было выполнено экстренное ЧКВ в острой фазе ОИМ. Следует с осторожностью экстраполировать полученные результаты на пациентов, у которых экстренное ЧКВ не проводилось. В-четвертых, предстоит уточнить механизмы, лежащие в основе максимального снижения риска смерти у получающих никорандил больных моложе 75 лет либо пациентов мужского пола.

Таким образом, нами было продемонстрировано, что пероральная терапия никорандилом снижает смертность у перенесших ОИМ пациентов ассоциируется со снижением показателей смертности. Это снижение наиболее выражено у лиц моложе 75 лет, мужчин и больных гипертензией. Несмотря на необходимость проведения дальнейших рандомизированных клинических исследований, наши результаты позволяют предположить, что пероральный прием никорандила является

эффективным методом лечения ИБС и улучшения прогноза у пациентов после ОИМ.

Благодарности

Мы благодарим Mariko Kishida, Rie Nagai, Nanase Muraoka, Hiroko Takemori, Akiko Yamagishi, Kumiko Miyoshi, Chizuru Hamaguchi, Hiroko Machida, Mariko Yoneda, Nagisa Yoshioka, Mayuko Tomatsu, Kyoko Tatsumi, Tomoko Mizuoka, Shigemi Kohara, Junko Tsugawa, Junko Isotani, и всех других — координаторов исследования OACIS и медицинский персонал за помощь в сборе данных.

Литература

1. Keith AAF, Philippe GS, Kim AE, Shaun GG, Frederick Jr AA, Christopher BG, Marcus DF, Andrzej B, Ann Q, Joel MG, GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–900.
2. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, Oikawa Y, Ogasawara K, Sagara K, Kirigaya H, Koike A, Nagashima K, Ohtsuka T, Uejima T, Suzuki S, Sawada H, Aizawa T. Clinical outcome after acute coronary syndrome in Japanese patients: an observational cohort study. *J Cardiol* 2010;55 (1):69–76.
3. Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Matsumoto S, Hori M, Sato H, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in non-diabetic patients with acute hyperglycemia after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2009;53 (3):429–36.
4. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svenblad B, Lindback J, Wallentin L, SWEDEHEART/RIKS-HIA. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305 (16):1677–84.
5. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30–6.
6. Menasché P, Kevelaitis E, Mouas C, Grousset C, Pivnicka A, Bloch G. Preconditioning with potassium channel openers. A new concept for enhancing cardioprotective protection? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110 (6):1606–13.
7. Sugimoto S, Iwashiro K, Monti F, Dawodu AA, Schiariti M, Puddu PE. The risk of myocardial stunning is decreased concentration dependently by KATP channel activation with nicorandil before high K⁺ cardioplegia. *Int J Cardiol* 1995;48 (1):11–25.
8. Imagawa J, Baxter GF, Yellon DM. Myocardial protection afforded by nicorandil and ischaemic preconditioning in a rabbit infarct model in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31 (1):74–9.
9. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, Nishikawa N, Masuyama T, Kuzuya T, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with perfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654–60.
10. Sakata Y, Kodama K, Komamura K, Lim YJ, Ishikura F, Hirayama A, Kitakaze M, Masuyama T, Hori M. Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;133 (6):616–21.
11. Sakata Y, Kodama K, Ishikura F, Komamura K, Hasegawa S, Sakata Y, Hirayama A. Disappearance of the 'no-reflow' phenomenon after adjunctive intracoronary administration of nicorandil in a patient with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1997;61 (5):455–8.
12. Sakata Y, Kitakaze M, Kuzuya T, Hirayama A, Kodama K, Hori M. Beneficial effects of nicorandil, a K⁺-ATP channel opener, on the "no-reflow" myocardium. *Ther Res* 1999;20 (4):934–8 (Japanese).
13. Ito N, Nanto S, Doi Y, Sawano H, Masuda D, Yamashita S, Okada K, Kaibe S, Hayashi Y, Kai T, Hayashi T. High index of microcirculatory resistance level after successful primary percutaneous coronary intervention can be improved by intracoronary administration of nicorandil. *Circ J* 2010;74 (5):909–15.
14. Ishida H, Higashijima N, Hirota Y, Genka C, Nakazawa H, Nakaya H, Sato T. Nicorandil attenuates the mitochondrial Ca²⁺ overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369 (2):192–7.
15. Lopez JR, Jahangir R, Jahangir A, Shen WK, Terzic A. Potassium channel openers prevent potassium-induced calcium loading of cardiac cells: possible implications in cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:820–31.
16. Miura T, Kawamura S, Tatsuno H, et al. Ischemic preconditioning attenuates cardiac sympathetic nerve injury via ATP-sensitive potassium channels during myocardial ischemia. *Circulation* 2001;104:1053–8.
17. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Effects of nicorandil on cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:322–8.
18. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, 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;48:1676–82.
19. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, Inoue K, Kimura R, Nagai H, Imai M, Toyoshima Y, Ozawa M, Ito N, Okazaki Y, Shibuya M, Suenaga H, Kubota A, Fujii K. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J* 2009;73 (5):925–31.
20. Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, Shimada K, Sugioka J, Tateno K, et al. Nicorandil affords cardioprotection in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment with thallium-201/iodine-123 BMIPP dual SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000;7:447–53.
21. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, Nakajima K, Nakamura T, Okamoto S, et al. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: sigmart multicenter angioplasty revascularization trial (SMART). *Circ J* 2006;70:1099–104.
22. Ueda H, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Hayashi T, Yoshikawa J. 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;20:625–9.
23. Kobayashi Y, Goto Y, Daikoku S, Itoh A, Miyazaki S, Ohshima S, et al. Cardioprotective effect of intravenous nicorandil in patients with successful reperfusion for acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998;62:183–9.
24. Sugimoto K, Ito H, Iwakura K, Ikushima M, Kato A, Kimura R, et al. Intravenous nicorandil in conjunction with coronary reperfusion therapy is associated with better clinical and functional outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67:295–300.
25. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segmentelevation myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:1284–8.
26. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al.; J-WIND Investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomized trials. *Lancet* 2007;370 (9597):1483–93. Erratum in: *Lancet* 2008;370 (9605):2102.
27. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Imai K, Nanto S, Naka M, Matsumura Y, et al. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:931–5.
28. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, Fukunami M, Koretsune Y, Takeda H, Hori M. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150–4.
29. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al., OACIS Group. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:28–34.
30. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, et al. Effect of intracoronary thrombectomy on 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:1212–7.
31. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (IONA) randomized trial. *Lancet* 2002;359:1269–75.
32. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, JCAD Study Investigators, 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;74:503–9.
33. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: the Japanese coronary artery disease study (The JCAD Study). *Circ J* 2006;70:1256–62.
34. Coltart DJ, Coltart DJ, Signy M. Acute hemodynamic effects of single-dose nicorandil in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;63 (21):34J–9J.
35. Krumenacker M, Roland E. Clinical profile of nicorandil: an overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20: S93–102.

Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction

Sakata Y.¹, Nakatani D.¹, Shimizu M.¹, Suna Sh.¹, Usami M.¹, Matsumoto S.¹, Hara M.¹, Sumitsuji S.^{1,2}, Kawano Sh.³, Iwakura K.⁴, Hamasaki T.⁵, Sato H.⁶, Nanto Sh.^{1,2}, Hori M.⁷, Komuro I.¹, on Behalf of the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators.

Background. Previous studies showed that nicorandil can reduce coronary events in patients with coronary artery disease. However, it is unclear whether oral nicorandil treatment may reduce mortality following acute myocardial infarction (AMI).

Methods and Results. We examined the impact of oral nicorandil treatment on cardiovascular events in 1846 AMI patients who were hospitalized within 24 h after AMI onset, treated with emergency percutaneous coronary intervention (PCI), and discharged alive. Patients were divided into those with (Group N, n = 535) and without (Group C, n = 1311) oral nicorandil treatment at discharge. No significant differences in age, gender, body mass index, prevalence of coronary risk factors, or history of myocardial infarction existed between the two groups; however, higher incidences of multi-vessel disease, and a lower rate of successful PCI were observed in Group N. During the median follow-up of 709 (340–1088) days, all-cause mortality rate was 43% lower in Group N compared with Group C (2.4% vs. 4.2%, stratified log-rank test: $p = 0.0358$). Multivariate Cox regression analysis revealed that nicorandil treatment was associated with all-cause death after discharge (Hazard ratio 0.495, 95% CI: 0.254–0.966, $p = 0.0393$), but not for other cardiovascular events such as re-infarction, admission for heart failure, stroke and arrhythmia.

Conclusions. The results suggest that oral administration of nicorandil is associated with reduced incidence of death in the setting of secondary prevention after AMI.

Keywords: nicorandil, acute myocardial, infarction, mortality, secondary prevention.

Adopted translation from **Journal of Cardiology (2012) 59, 14–21**

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 90-97

¹Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ²Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ³Cardiovascular Division, Kawachi General Hospital, Higashi-osaka, Osaka, Japan; ⁴Division of Cardiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, Osaka, Osaka, Japan; ⁵Department of Biomedical Statistics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan; ⁶School of Human Welfare Studies Health Care Center and Clinic, Kwansei Gakuin University, Nishinomiya, Osaka, Japan; ⁷Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Osaka, Japan.