

За рамками инвазивной кардиологии

А.Л.Верткин[✉], Г.Ю.Кнорринг

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Инвазивная кардиология имеет большие перспективы в плане улучшения качества и прогноза жизни больных с ишемической болезнью сердца, но при всей ее значимости остается большой круг пациентов, которым проведение процедур реваскуляризации ограничено. Обоснованная медикаментозная терапия становится единственной альтернативой для этой категории больных, а для прошедших инвазивные манипуляции – многолетней. В этом плане перспективен активатор калиевых каналов препарат Кординик (никорандил) с доказательными исследованиями, подтвердившими его эффективность у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: реваскуляризация, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, никорандил.

[✉]kafedrakf@mail.ru

Для цитирования: Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–48.

Beyond the scope of invasive cardiology

A.L.Vertkin[✉], G.Yu.Knorrng

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Invasive cardiology has a great opportunity to improve the quality of life and the prognosis of patients with ischaemic heart disease, but with all significance, revascularization procedures are limited in large group of patients. Optimal medical therapy becomes the only alternative option for this group of patients, and for patients who already survived invasive manipulation this procedure can lasting many years. The potassium channels activator Cordinik (nicorandil) has many statistically significant opportunities; the efficacy of this drug has been shown in patients with ischaemic heart disease.

Key words: revascularization, ischaemic heart disease, angina pectoris, nicorandil.

[✉]kafedrakf@mail.ru

For citation: Vertkin A.L., Knorrng G.Yu. Beyond the scope of invasive cardiology. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–48.

Поставленные важнейшие социальные задачи, в том числе увеличение ожидаемой продолжительности жизни свыше 75 лет к 2030 г., невозможно решить без современных технологий в терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Прежде всего это касается усовершенствования инструментария для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), появления стентов нового поколения с лекарственным покрытием. За последнее десятилетие число процедур коронарной ангиопластики достигло 440 манипуляций на 1 млн населения (рис. 1). Это позволило рассматривать ИБС в варианте стенокардии как хирургическую болезнь, требующую оперативного вмешательства.

Однако радужные перспективы интервенционной кардиологии в реальных условиях отечественной медицины не всегда достижимы. Они зависят от образованности больных, которые при возникновении симптоматики должны вовремя обратиться за медицинской помощью, подготовленности врачей скорой медицинской помощи и

поликлиник в оценке и правильной маршрутизации больных с неотложными состояниями и др.

Вместе с тем доказанные современными исследованиями и метаанализами преимущества ЧКВ перед только медикаментозной терапией при стабильной стенокардии ограничиваются лишь безусловным улучшением симптоматики в течение ближайших нескольких лет после манипуляции. Более того, результаты исследований COURAGE, BARI 2D, JSAP и последовавших за ними метаанализов заставили пересмотреть взгляды на безусловность хирургических вмешательств [3–5].

Накопились достоверные результаты влияния на прогноз заболевания целого ряда медикаментозных средств. Среди них:

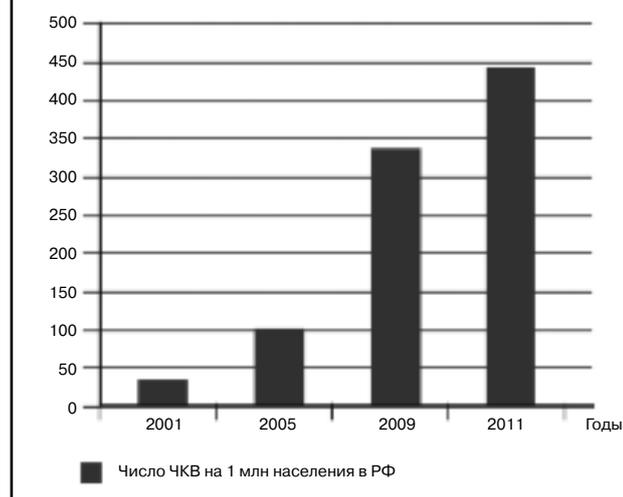
- Препараты, улучшающие прогноз заболевания:
 - антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
 - статины;
 - блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Препараты, влияющие на симптомы (антиангинальные):
 - β-адреноблокаторы (β-АБ);
 - блокаторы кальциевых каналов;
 - нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин);
 - ивабрадин;
 - никорандил;
 - ранолозин;
 - триметазидин.

Все это позволило у больных со стабильной стенокардией выдвинуть ряд условий и новых показаний для хирургической реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии:

1. Отсутствие эффекта от комбинированной в оптимальных дозах медикаментозной терапии.
2. По результатам нагрузочных проб выявлены критерии высокого риска осложнений.
3. Минимальный риск вмешательства с учетом анатомических особенностей поражения коронарных артерий, клинических характеристик больного, операционного опыта, определяемых консилиумом врачей.

Известно, что абсолютных противопоказаний к стентированию коронарных артерий нет, за исключением невоз-

Рис. 1. Число процедур коронарной ангиопластики на 1 млн населения в Российской Федерации, 2001–2011 гг. (по Ю.А.Карпову, 2012).



возможности назначения антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед планируемой операцией. Вместе с тем необходимо учитывать и относительные противопоказания:

- острая и хроническая почечная недостаточность (креатинин более 170);
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- лихорадка неясного генеза;
- нелеченый активный инфекционный процесс;
- острый инсульт;
- тяжелая форма анемии;
- злокачественная неконтролируемая артериальная гипертензия;
- выраженные электролитные нарушения;
- отсутствие контакта с пациентом в связи с психологическим состоянием или тяжелым заболеванием;
- тяжелая сопутствующая патология, при которой коронарография может осложнить течение заболевания;
- отказ пациента от необходимого дальнейшего лечения;
- дигиталисная интоксикация;
- документированная анафилактическая реакция на контрастное вещество;
- тяжелые заболевания периферических сосудов, затрудняющие доступ в сосудистое русло;
- декомпенсированная застойная сердечная недостаточность или отек легких;
- тяжелая коагулопатия на клапанном аппарате аорты.

Таким образом, достаточно большая когорта пациентов со стенокардией (по литературным данным, более 8 млн больных) оказываются вне поля интереса интервенционных кардиологов, что требует вынужденной оптимизации медикаментозной терапии.

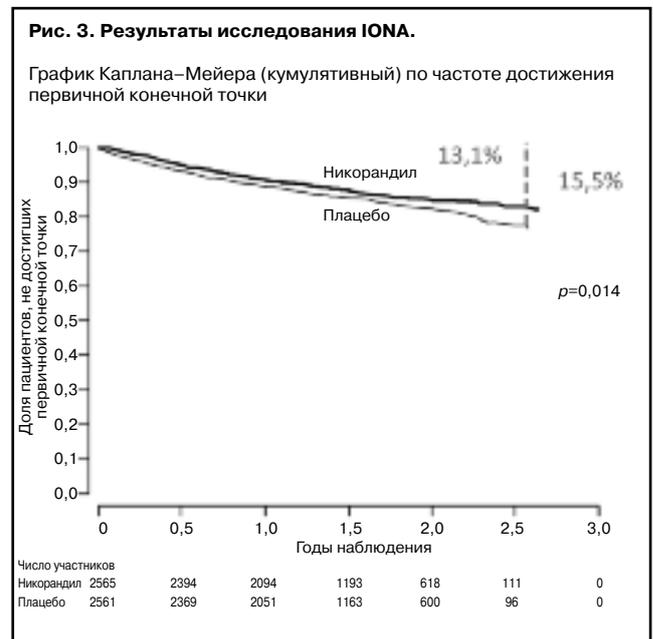
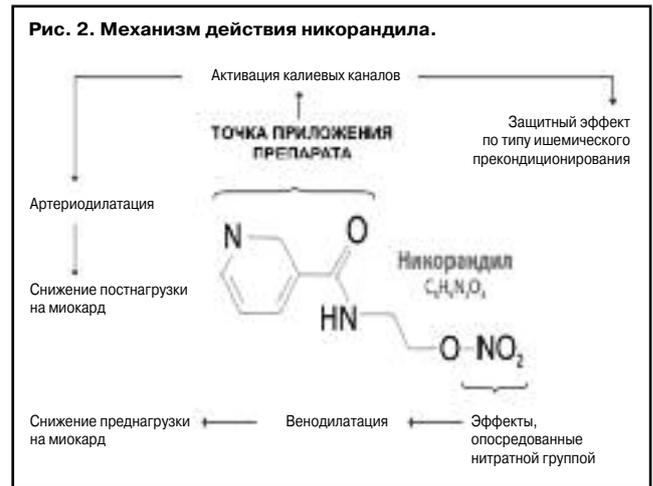
Одним из интересных феноменов, связанных с ИБС, является *кондиционирование миокарда*. В 1986 г. С.Мигу и соавт. [6] в экспериментах на сердце собак, находящихся под наркозом, установил, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии. Это проявлялось в поддержании уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде и отсутствии признаков развития инфаркта миокарда (ИМ) у 6 из 7 собак. Подобная приспособительная реакция, или прекодиционирование сердца к противодействию ишемии и реперфузии, может быть обусловлена применением разных механических и фармакологических подходов [7]. В клинических условиях прекодиционирование напоминает известный феномен «прохождения через боль» [8]. Так, в части случаев больные при нагрузочных пробах испытывают стенокардию, но продолжают нагрузку, и через какое-то время боль прекращается. В других ситуациях утренний приступ стенокардии может не повториться при той же нагрузке в течение дня. Клинически это описывают терминами «феномен разминки» или «феномен разогревания» (warm-up) – повышение порога переносимости физической нагрузки при ее повторении через несколько минут (например, через 10 мин) [8, 9]. Это, по-видимому, обусловлено увеличением коронарного кровотока вследствие изменения просвета коронарного сосуда в месте критического стеноза и/или расширения (активации) коронарных коллатералей [10], а также, возможно, снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения сократимости миокарда, тренирующим эффектом нагрузки и кондиционированием миокарда [11].

Тонкие механизмы этого явления изучены недостаточно, но проявляются они в изменении эффективности метаболических путей и поддержке ионного гомеостаза в ишемизированных миоцитах. Они запускаются образованием целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота (NO), свободных радикалов кислорода и других [12, 13], взаимодействующих с рецепторами кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия или прямо влияющих на активность ферментов. Это приводит к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала, в кото-

рых участвуют медиаторы и вторичные посредники кондиционирования. Наиболее типичными из них являются протеинкиназа С и АТФ-зависимые K⁺-каналы. Как правило, в результате улучшается энергетическое состояние ишемизированных кардиомиоцитов, уменьшается их перегрузка ионами Ca²⁺, снижается повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы [14]. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом [15].

Одним из новых препаратов антиангинального (антиишемического) действия с доказанным эффектом прекодиционирования миокарда является **никорандил**. Антиангинальный и антиишемический его эффекты связаны с сочетанием в нем свойств органических нитратов и способности активировать АТФ-зависимые калиевые каналы. Никорандил эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивая снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического прекодиционирования, способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [16, 17].

Доказано также, что никорандил способен уменьшать частоту возникновения аритмий [18], снижать агрегацию тромбоцитов [19], стабилизировать коронарную бляшку [20], способствовать снижению выраженности свободнорадикально-



го окисления [21], нормализовать функцию эндотелия [22] и симпатическую нервную активность в сердце [23, 24].

Никорандил – нитратное производное никотинамида. С одной стороны, он является донатором NO и при низких фармакологических дозах, подобно пролонгированным нитратам, вызывает преимущественно дилатацию крупных сосудов, снижая тем самым преднагрузку на ЛЖ. С другой стороны, молекула никорандила содержит фрагмент витамина PP (остаток амида никотиновой кислоты), который при более высоких концентрациях открывает АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и приводит к артериодилатации преимущественно мелких сосудов, снижая постнагрузку на ЛЖ (рис. 2). Таким образом, никорандил эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств.

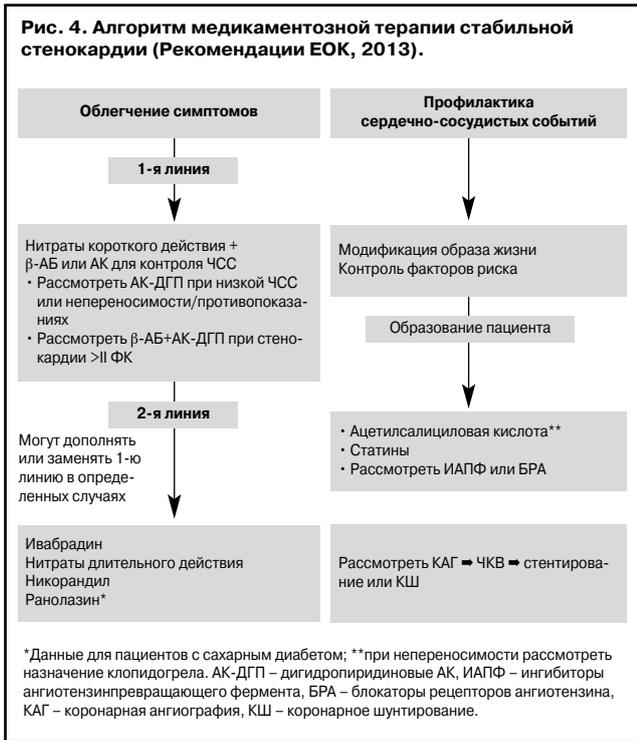
Основными преимуществами никорандила при применении у больных с ИБС являются: уменьшение ишемии миокарда, менее выраженное влияние на гемодинамику, частоту сердечных сокращений (ЧСС), отсутствие влияния на проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы, при длительном применении – отсутствие развития толерантности и улучшение прогноза. Максимум гемодинамических эффектов никорандила наблюдается через 1–2 мин после внутривенного введения или через 30–60 мин после однократного приема внутрь в дозе 20–40 мг и продолжается в течение 12 ч после приема 40–60 мг.

Клинические преимущества никорандила в сравнении с нитратами длительного действия связаны с тем, что около 60% пациентов, принимающих нитраты, имеют полную или частичную толерантность к ним. При регулярном приеме обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбида) по 10–30 мг 4 раза в день в течение 6 нед при стабильной стенокардии напряжения у части больных (примерно у 20%) к концу этого срока эффект может полностью исчезать (развитие полной толерантности к препарату), у части больных эффект ослабевает, но остается клинически значимым, у части больных (примерно у 40%) признаков ослабления эффекта препарата не отмечается [16]. Развитие толерантности при приеме изосорбид-5-мононитрата в дозах 20–40 мг/сут отмечается уже через неделю [16, 20]. При длительном приеме никорандила в рекомендуемых терапевтических дозах развития толерантности не наблюдается.

Впервые препарат был синтезирован и запатентован в Японии в 1976 г. и с 1984 г. используется как антиангинальное средство. С 1994 г. никорандил стал применяться в Европе. В 2009 г. никорандил зарегистрирован и производится в России под торговым названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

Ставшее уже классическим крупное исследование IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) 2002 г. было посвящено оценке влияния никорандила на коронарные события у пациентов со стабильной стенокардией [25]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось на базе более 200 исследовательских центров, включало 5126 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия напряжения), которые получали оптимальную медикаментозную терапию: β-АБ (57%), блокаторы медленных кальциевых каналов (55%), пролонгированные нитраты (77%), статины (57%), антиагреганты (88%); возраст мужчин 45 лет и старше, женщин – 55 лет и старше; никорандил назначали по 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед по 20 мг 2 раза в сутки, длительность приема от 1 до 3 лет, медиана 1,6±0,5 года. Доказано, что никорандил снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с

Рис. 4. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии (Рекомендации ЕОК, 2013).



сердечной болью у пациентов со стабильной стенокардией ($p=0,014$); рис. 3.

Полученные данные нашли свое отражение и в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК): «Исследование IONA является фактически единственным, в котором удалось доказать положительное влияние антиангинальной терапии на прогноз ИБС» [26]. Препарат входит в Национальные рекомендации ВНОК по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике 2011 г. Кроме того, никорандил рекомендован к применению в качестве препарата 2-й линии для симптоматической терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Также он рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией при неэффективности β-АБ и антагонистов кальция – АК (Рекомендации Европейского общества кардиологов – ЕОК по ведению больных со стабильной стенокардией, 2013; класс доказательности Ia, уровень B) [27]; рис. 4.

В одном из исследований сравнивалось влияние длительной терапии никорандилом и изосорбида динитратом на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза у больных с ИБС [28]. Включались пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС, включая перенесших острый ИМ (ОИМ) более чем за 28 дней до скрининга, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ≥ 50%, артериальным давлением 160/95 мм рт. ст. и менее и не курящие более 2 мес в возрасте 58 ± 5 лет, которые получали никорандил (5 мг 3 раза в сутки, n=21) или изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки, n=21) перорально.

Продемонстрировано, что никорандил улучшает эндотелиальную функцию у больных с ИБС, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 5).

Кроме того, никорандил снижает толщину комплекса интима–медиа, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 6).

Результаты исследования (Е.Ю.Булахова и соавт., 2013), в котором сравнивалась эффективность применения Кординика у пациентов со стабильной стенокардией III функционального класса (ФК) [29], также доказали, что Кординик эффективнее снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке по сравнению с изосорбида динитратом (рис. 7).

Неожиданным, но приятным нюансом исследования было то, что Кординик улучшает эректильную функцию (ЭФ)

Рис. 5. Влияние длительной терапии никорандилом и изосорбида динитратом на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза у больных с ИБС.

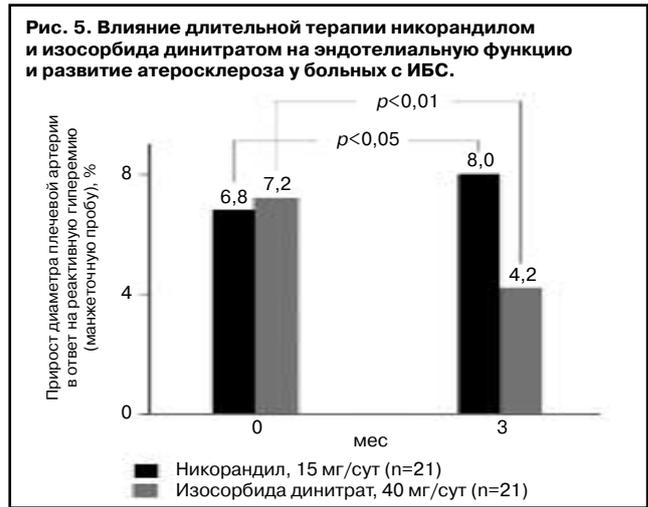


Рис. 6. Влияние терапии никорандилом на развитие и прогрессирование атеросклероза.



и увеличивает диаметр кавернозных артерий (ДКА) у больных с ИБС, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 8).

Рандомизированные клинические исследования с использованием никорандила отечественного производства выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной стенокардией: добавление Кординика к стандартной терапии стабильной стенокардии в сравнении с добавлением изосорбида динитрата способствовало достоверному снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,003$) и уровня фибриногена ($p=0,042$) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления [28]. Применение Кординика у больных со стабильной стенокардией III ФК, осложненной сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ, позволило не только получить более выраженный антиангинальный эффект, но и улучшить систолическую функцию сердца, уменьшить ремоделирование ЛЖ [30].

Наконец, эффекты никорандила на кондиционирование и метаболизм кардиомиоцитов оценены в исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), выполненном японскими учеными и посвященном оценке влияния терапии никорандилом на прогноз пациентов после ОИМ и ЧКВ с момента выписки из стационара [31]. В проспективное наблюдательное (обсервационное) контролируемое исследование (25 центров) включались пациенты, госпитализированные в течение 24 ч с момента развития ОИМ, выжившие после неотложного выполнения ЧКВ и выписанные из стационара (n=1846). Никорандил назначали перорально с момента выписки из стационара на все последующее время исследования – от 340 до 1088 дней, медиана 709 дней.

Результаты исследования продемонстрировали, что никорандил эффективно улучшает прогноз у пациентов с ОИМ и неотложным ЧКВ (рис. 9).

Рис. 7. Антиангинальная эффективность никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения III ФК.

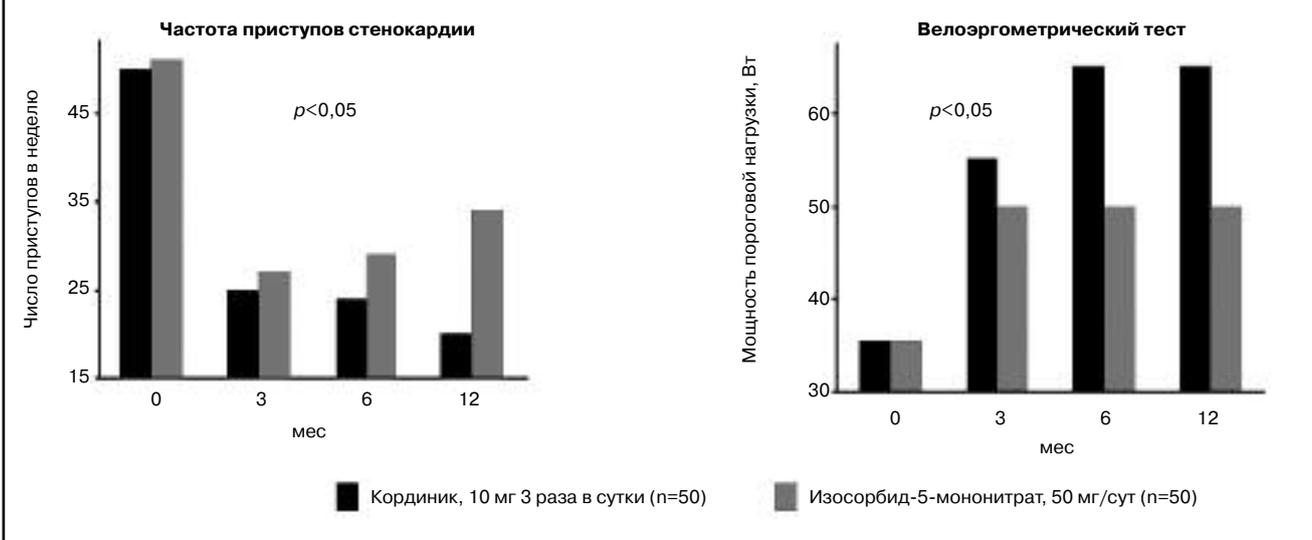
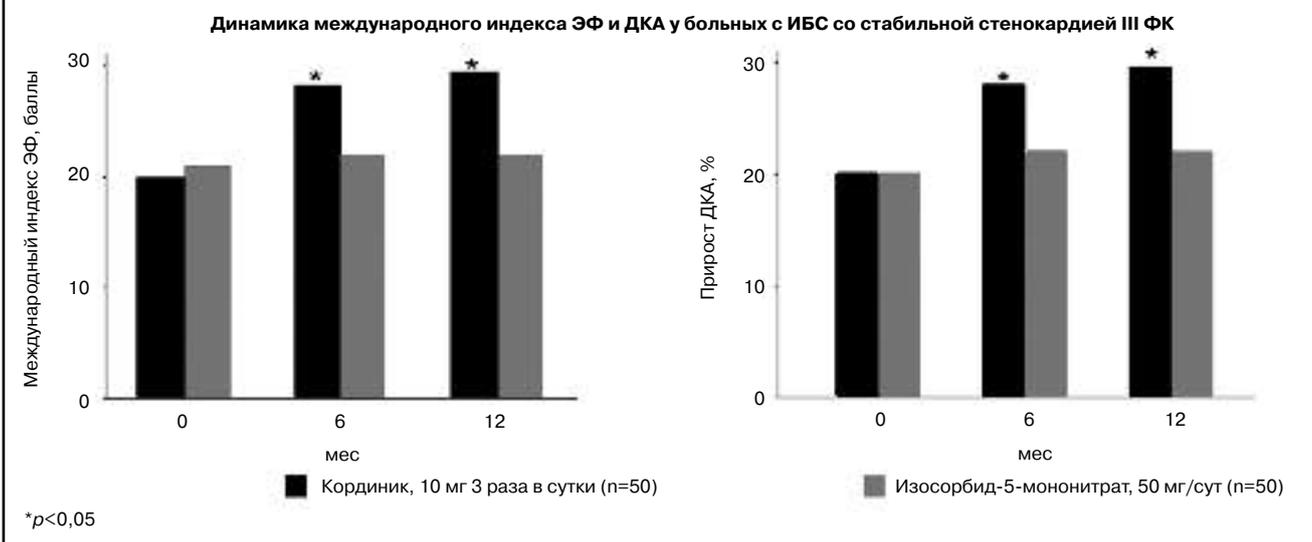


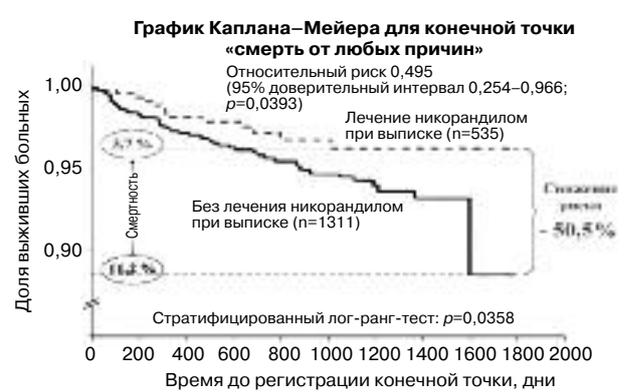
Рис. 8. Влияние никорандила на ЭФ у пациентов с ИБС.



Постишемическое кондиционирование и реперфузия миокарда в ходе ишемических атак или инвазивных вмешательств действуют на сходные метаболические пути, включая рецепторы клеточной поверхности, разнообразие протеинкиназные каскады, например киназный путь, защищающий от реперфузионного поражения (reperfusion injury salvage kinase – RISK pathway), передачу сигнала благодаря окислительно-восстановительным реакциям, изменениям митохондриальной проницаемости [32]. Отмеченное заключение опирается в основном на данные, полученные на животных и в клеточных моделях, но открывает широкие перспективы использования агентов кондиционирования в практике [32–34].

Благодаря широкой доказательной базе никорандил вошел также и в Национальные клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» 2014 г. [35]. Кординик (компания ПИК-ФАРМА) применяется для профилактики приступов стенокардии (10–20 мг 2–3 раза в сутки) как в комбинации с препаратами 1-й линии при их недостаточной эффективности, так и в монотерапии (при противопоказаниях к применению или непереносимости β -АБ и АК). Кординик может также использоваться для купирования приступов стенокардии (20 мг под язык), что особенно важ-

Рис. 9. Эффективность никорандила у пациентов с ОИМ и неотложным ЧКВ.



но для больных с непереносимостью нитратов короткого действия.

Заключение

Сердечно-сосудистая патология сохраняет свою важность и как медицинская, и как социально значимая проблема. Возможности инвазивной кардиологии не до конца оценены, но, при всей ее значимости, остается большой круг пациентов, которым проведение этих манипуля-

ций невозможно. Грамотная обоснованная терапия становится единственным спасением этой категории больных, а для прошедших инвазивные манипуляции становится пожизненной. Одним из препаратов, имеющих серьезную доказательную базу для применения как у стентированных, так и у нестентированных больных с ИБС, является Кординик (никорандил) – активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, зарекомендовавший себя как эффективное антиангинальное и антиишемическое средство, способное оказать положительное влияние на прогноз.

Литература/References

1. Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Мурашковский А.Л. и др. Организационные подходы к оказанию помощи пациентам с острым коронарным синдромом. Доктор.Ру. 2013; 6 (84): 24–8. / Barbarash L.S., Artamonova G.V., Murashkovskii A.L. i dr. Organizatsionnye podkhody k okazaniyu pomoshchi patientsam s ostrym koronarnym sindromom. Doktor.Ru. 2013; 6 (84): 24–8. [in Russian]
2. Буза В.В., Карпов Ю.А. Чрескожные коронарные вмешательства у больных стабильной ИБС – 2012. Рус. мед. журн. Кардиология. 2012; 25: 1270–4. / Buza V.V., Karpov Yu.A. Chreskozhnye koronarnye vmeshatel'stva u bol'nykh stabil'noi IBS – 2012. Rus. med. zhurn. Kardiologiya. 2012; 25: 1270–4. [in Russian]
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.
4. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. Circulation 2011; 123: 1492–500.
5. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A et al. Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 469–79.
6. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74 (5): 1122–36.
7. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. Heart 2010; 96: 1179–86.
8. Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. Lancet 1980; 2: 934–6.
9. Li JJ, Huang CX, Jiang H et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina. Angiology 2003; 54 (1): 45–50.
10. Kay IP, Kittelson J, Stewart RA. Collateral recruitment and "warm-up" after first exercise in ischemic heart disease. Am Heart J 2000; 140: 121–5.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М: Медпресс-Информ, 2007; с. 212–3. / Aronov D.M., Lupanov V.P. Funktsional'nye proby v kardiologii. M: Medpress-Inform, 2007; s. 212–3. [in Russian]
12. Opie LH. Preconditioning and metabolic antiischemic agents. Eur Heart J 2003; 24: 1854–6.
13. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Цырлин В.А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда. Вестн. РАМН. 2006; 8: 10–5. / Petrishchev N.N., Shliakhto E.V., Tsyrlin V.A. i dr. Rol' svobodnykh radikalov kisloroda v mekhanizmaxh lokal'nogo i distantnogo ishemicheskogo prekontsitionirovaniia miokarda. Vestn. RAMN. 2006; 8: 10–5. [in Russian]
14. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. Basic Res Cardiol 2009; 104 (2): 189–202.
15. Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И.Чазова и др. М.: Медиа Медика, 2007; с. 330–48. / Boitsov S.A. Patogenez khronicheskoi formy ishemicheskoi bolezni serdtsa. V kn.: Rukovodstvo po aterosklerozi i ishemicheskoi bolezni serdtsa. Pod red. E.I.Chazova i dr. M.: Media Medika, 2007; s. 330–48. [in Russian]
16. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1075–88.

17. Meany TB, Richardson P, Camm AJ et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiology 1989; 63: 66–70.
18. Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (5): 1035.
19. Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. Circ J 2004; 68: 232–56.
20. Izumiya Y, Kojima S, Araki S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis 2011; 214 (2): 415–21.
21. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. Drugs 2000; 60: 955–74.
22. 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; 46 (1): 63–7.
23. Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. J Nucl Med 2007; 48 (10): 1676–82.
24. 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; 150 (3): 477.e1–477.e8.
25. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
26. ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации. Кардиоваск терапия и профилактика. 2009; 8 (6; Прил. 4): 12. / VNOK. Ratsional'naia farmakoterapiia bol'nykh SSZ. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (6; Pril. 4): 12. [in Russian]
27. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
28. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиология. 2015; 8 (55): 21–5. / Rezvanova Yu.A., Adamchik A.S. Otsenka antishemicheskoi i kardioprotektivnoi effektivnosti nikorandila u patsientov so stabil'noi stenokardiei. Kardiologiya. 2015; 8 (55): 21–5. [in Russian]
29. Булахова Е.Ю. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. Сердце. 2013; 12 (2): 83–7. / Bulakhova E.Yu. i dr. Klinicheskie preimushchestva terapii nikorandilom v sravnenii s izosorbid-5-mononitratom u bol'nykh IBS. Serdtse. 2013; 12 (2): 83–7. [in Russian]
30. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2016; 17 (1): 3–9. / Riabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. i dr. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa, oslozhnennoi khronicheskoi nedostatochnost'iu s nizkoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Serdechnaia nedostatochnost'. 2016; 17 (1): 3–9. [in Russian]
31. Сакага Я. и др. Снижение смертности у больных после острого инфаркта миокарда, связанное с пероральной терапией никорандилом при выписке из стационара. Рос. кардиол. журн. 2012; 5 (97): 90–7. / Sakata Ya. i dr. Snizhenie smertnosti u bol'nykh posle ostrogo infarkta miokarda, svyazannoe s peroral'noi terapiie nikorandilom pri vypiske iz statsionara. Ros. kardiol. zhurn. 2012; 5 (97): 90–7. [in Russian]
32. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. Pharmacol Ther 2007; 116 (2): 173–91.
33. Granfeld A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res 2009; 83 (2): 234–46.
34. Van Vunren D, Lochner A. Ischemic preconditioning: from bench to bedside... Cardiovasc J Afr 2008; 19 (6): 311–20.
35. Национальные клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». КардиоСоматика. 2014; 5 (Прил. 1). / Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii «Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika». Cardiosomatics. 2014; 5 (Suppl. 1). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Верткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: kafedrakf@mail.ru
Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: kafedrakf@mail.ru