

# Предупреждение интраоперационного повреждения миокарда как результат фармакологического прекондиционирования пероральной формой препарата никорандил у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство. Пилотное исследование

Р.В. ГОСТИШЕВ, Г.Н. СОБОЛЕВА, А.Н. САМКО, А.Н. РОГОЗА, А.А. МИНАСЯН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Доказать эффективность применения метода фармакологического прекондиционирования, вызванного пероральной формой никорандила, у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) во время проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленные на плановое ЧКВ. Для достижения слепой рандомизации выбран метод конвертов. Исследователями сформировано 2 группы наблюдения: 45 пациентов в группе 1 – принимали никорандил (основная группа), и 43 пациента в группе 2 – принимали стандартную терапию (группа сравнения). Прием базовой антиангинальной терапии: бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, допускаясь в обеих группах. Пациентам второй группы допускалось назначение пролонгированной формы нитратов до проведения ЧКВ. Пациенты из группы никорандила получали препарат за 2 сут и за сутки до операции в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг, по истечении 6 ч после ЧКВ – дополнительно 10 мг никорандила. В качестве биомаркеров необратимого повреждения миокарда использовали высокочувствительный тропонин (вч-Тр) и креатинфосфокиназу МВ-фракции (КФК-МВ), анализ которых проводился до ЧКВ и после проведения операции через 24 ч.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о достоверном повышении вч-Тр через 24 ч у пациентов, не принимавших никорандил (117 нг/л) по сравнению с таковым в группе никорандила (73 нг/л),  $p=0,04$ . Отмечаются достоверные различия в отношении прироста вч-Тр через 24 ч в группе контроля: он оказался выше (112 нг/л), чем в группе никорандила (67 нг/л),  $p=0,03$ . Также зарегистрировано достоверное снижение КФК-МВ через 24 ч в группе исследования (2,7 мкг/л) по сравнению с группой контроля (2,0 нг/л),  $p=0,008$ . Также в группе никорандила достоверно ( $p=0,03$ ) реже (в 62% случаев против 85% случаев в контрольной группе) наблюдались превышения уровней вч-Тр за пределы пороговых значений верхней границы нормы.

**Заключение.** Предупреждение осложнений чрескожной реваскуляризации миокарда должно рассматриваться в том числе с позиции поиска оптимальной фармакологической поддержки. Назначение никорандила в пероральной форме за 2 сут и сутки до ЧКВ 30 мг/сут, в день ЧКВ – 20 мг за 2 ч до операции и 10 мг – спустя 6 ч после нее снижает риск интраоперационного повреждения миокарда. Полученные данные позволяют расширить показания к назначению никорандила в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

*Ключевые слова:* фармакологическое прекондиционирование, никорандил, открыватель калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

## The periprocedural myocardial damage prevention during elective percutaneous coronary intervention as a result of pharmacological preconditioning with an oral form of nicorandil in patients with stable coronary artery disease. Pilot study

R.V. GOSTISHCHEV, G.N. SOBOLEVA, A.N. SAMKO, A.N. ROGOZA, A.A. MINASYAN

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**The purpose** of the study is to prove the effectiveness of pharmacological preconditioning caused by nicorandil in patients with stable coronary heart disease (CHD) during the elective percutaneous coronary intervention (PCI).

**Materials and methods.** We included 88 patients with a stable form of CHD, who were going to pass the elective PCI, in the study. As the method of blind randomization envelope method was used. There were formed two groups or patients: the first group involved 45 patients – were treated with nicorandil (the main group) the other group included 43 patients who were treated by the standard therapy (the comparison group). The basic antianginal therapy was allowed to use in both groups: beta-blockers, calcium antagonists, ATE inhibitors / angiotensin II receptor blockers, statins, acetylsalicylic acid, blockers of P2Y12 receptor platelets. The admission of prolonged form of nitrates before the PCI was allowed in the second group. Patients from the 1st group were to take nicorandil 2 days and 1 day before the PCI at the 30 mg/day dose, then 20 mg orally 2 hours just before PCI, and one more time 6 hours after the PCI – 10 mg nicorandil. Highly sensitive troponin (HS-Tp) as a biomarker of irreversible damage to the myocardium was evaluated before PCI and after PCI in 24 hours. Were used highly sensitive troponin (HF-Tr) and creatine phosphokinase-MB as an irreversible myocardial damage biomarkers. The analysis of which was conducted before PCI and 24 hours after the surgery.

**Results.** The obtained data shows the significant differences of an increase in hs-Tp in 24 hours after PCI in patients with no admission of nicorandil (117 ng/l) as compared with the nicorandil group (73 ng/l),  $p = 0.04$ . There were significant differences in the 24 hours increment in hs-Tp in the control group, it was higher (112 ng/l) than in the nicorandil group (67 ng/l),  $p = 0.03$ . There was also a significant decrease in CK-MB after 24 hours in the nicorandil group (2.7 ng/L) compared to the control group (2.0 ng/L),  $p = 0.008$ . Also the frequen-

cy of the troponin increase above the UNL (upper normal level) in the nicorandil group, was significantly ( $p = 0.03$ ) lower (in 62% of cases compared to 85% of the control group).

**Conclusion.** The prevention of the complications during the percutaneous myocardial revascularization should be considered with the position of the most suitable pharmacological support. The appointment of the oral form of nicorandil for 2 days and 1 day before PCI 30 mg/day, then 20 mg 2 hours before the PCI and 10 mg after 6 hours after the surgery reduces the risk of intraoperative myocardial damage. The obtained data give an opportunity to extend the indications for nicorandil's appointment in the drug support during PCI in patients with stable coronary artery disease.

*Keywords:* pharmacological preconditioning, nicorandil, potassium channel openers, percutaneous coronary interventions, cardioenzymes.

АД – артериальное давление  
 АК – антагонисты кальция  
 БАБ – бета-адреноблокаторы  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
 ВГН – верхняя граница нормы  
 Вч-Тр – высокочувствительный тропонин I  
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 КМЦ – кардиомиоциты  
 КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – креатинфосфокиназы МВ-фракция  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МВ-КК – МВ-фракция креатинкиназы  
 ОИМ – острый ИМ  
 ОСЕ – относительные световые единицы  
 ФВ – фракция выброса  
 ФК – функциональный класс  
 ХИАМ – хемиллюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах  
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 ЭКГ – электрокардиография

Разработка и внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием нового поколения позволило существенно снизить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС): частота рестеноза снизилась в 5 раз, риск повторной реваскуляризации – в 4 раза, риск тромбозов стента – в 2 раза [1–3]. Однако до сих пор неразрешенной остается проблема защиты миокарда в условиях планового стентирования коронарных артерий. Подобные операции от 15 до 45% случаев сопровождаются очаговым повреждением миокарда или повышением в крови маркеров некроза кардиомиоцитов, при условии успешного проведения процедуры и стандартного медикаментозного сопровождения [4–6]. Доказана связь между долгосрочным прогнозом и повышением кардиоспецифичных ферментов после ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом и стабильной ИБС [7, 8].

С целью предупреждения интраоперационного повреждения миокарда перспективным представляется формирование до ЧКВ фармакологического прекондиционирования с применением пероральной формы никорандила. Никорандил уникален, так как обладает не только антиангинальными свойствами, но и доказано его влияние на прогноз больных с ИБС [9]. Никорандил представляет собой гибридный эфир никотинамида и нитратной группы, оказывает нитратоподобное действие и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы, обладает целым рядом кардиопротективных свойств, таких как фармакологическое прекондиционирование [10], снижение риска наступления феномена *no-reflow/slow reflow* [11], предотвращение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция  $Ca^{2+}$  [12] и уменьшение выраженности нарушения симпатической иннервации.

#### Сведения об авторах:

Соболева Галина Николаевна – д.м.н., в.н.с. отд. ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., руководитель отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Розога Анатолий Николаевич – д.б.н., проф., руководитель отд. новых методов диагностики ФГБУ НМИЦК МЗ РФ

Минасян Аревик Арменовна – ординатор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

**Цель** нашей работы – оценить возможность снижения интраоперационного повреждения миокарда с учетом динамики маркеров некроза кардиомиоцитов назначением до плановой ЧКВ пероральной формы никорандила у больных со стабильной ИБС.

## Материалы и методы

В исследование включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленных на плановое ЧКВ, давших информированное согласие на участие в данном исследовании. Исследование проводили в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ.

#### Критерии включения:

- Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет, со стабильной ИБС, с показаниями для проведения ЧКВ (ангиопластики со стентированием коронарных артерий), давшие информированное согласие на участие в данном исследовании;
- Отсутствие приема никорандила в течение 5 дней до начала исследования и нормальный уровень кардиоферментов [высокочувствительный тропонин I (вч-Тр), креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназы МВ-фракция (КФК-МВ)] до ЧКВ.

#### Критерии исключения:

- Наличие противопоказаний к приему никорандила – менее 3 мес после острого инфаркта миокарда (ОИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA; выраженная брадикардия [частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин]; АВ-блокада II и III степени; левожелудочковая недостаточность с фракцией выброса (ФВ) менее 40%; артериальная гипотензия [систолическое артериальное давление (АД) в покое менее 100 мм рт. ст.]; выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный

#### Контактная информация:

Гостищев Роман Витальевич – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; тел.: +7(915)106-25-06; e-mail: gostiroman@gmail.com

прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5; силденафил, варденафил, тадалафил);

- Противопоказания к проведению коронароангиографии и ЧКВ;

- Коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация;

- Прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ;

- Осложнения процедуры, такие как окклюзия боковой ветви, диссекция коронарной артерии, острый тромбоз коронарной артерии, противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов.

Методом конвертов на этапе формирования групп сравнения сформированы 2 группы: 45 больных в группе 1 – для лечения никорандилом (основная) и 43 больных в группе 2 – для стандартной терапии (группа сравнения). Допускался прием в обеих группах базовой антиангинальной терапии: бета-адреноблокаторов (БАБ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов. Во 2-й группе допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам группы 1 назначали никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг внутрь, через 6 ч после ЧКВ – 10 мг никорандила. Вч-Тр и КФК-МВ как биомаркеры необратимого повреждения миокарда оценивались до ЧКВ и спустя 24 ч после проведения ЧКВ.

#### Определение вч-Тр

Вч-Тр определяли у 88 больных с помощью теста ARCHITECT STAT HighSensitive Troponin-I на устройстве ARCHITECT i1000SR (Abbott Laboratories, США). Данный тест представляет собой хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ) для количественного определения вч-Тр в плазме и сыворотке крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT.

Анализ является двухступенчатым. На первой стадии смешиваются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против вч-Тр. Вч-Тр, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против вч-Тр. После инкубации и промывки на второй стадии добавляется конъюгат антител против вч-Тр, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ).

Между количеством вч-Тр в образце и ОСЕ, выявленных оптической системой ARCHITECT i, существует прямая зависимость. Концентрация вч-Тр рассчитывается относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями вч-Тр.

#### Определение КФК-МВ

КФК-МВ определяли с помощью теста ARCHITECT STAT CK-MB (Abbott Laboratories, США). Тест основан на ХИАМ для количественного определения МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме и сыворотке крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT. Биологические принципы методики аналогичны вышеописанным.

В качестве критериев перипроцедурного инфаркта миокарда (ИМ), связанного с ЧКВ (тип 4а), приняты критерии по 3-му определению ИМ [13]: у пациентов с нормальным исходным уровнем вч-Тр – при превышении уровня 99-й перцентили в течение 48 ч после процедуры в 5 раз (>99-й

перцентиль  $\times 5$ ); у пациентов с исходно повышенным вч-Тр (стабильным или снижающимся) – при повышении исходного уровня вч-Тр более чем на 20% при дополнительном наличии по крайней мере одного из следующих признаков, включающих:

- симптомы миокардиальной ишемии,
- вновь появившиеся признаки ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ),
- осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии),
- гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета StatSoft Inc, Statistica 10. Описательная статистика групп представлена в виде медианы, 10-го и 90-го перцентилей – Med (10p, 90p). Межгрупповое сравнение выполняли по U-критерию Манна-Уитни. Достоверность динамики показателей после вмешательства – по критерию Вилкоксона. Сравнение частоты выявлений признаков в группах проводили по точному критерию Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

## Результаты

Статистический анализ проведен по полученным в ходе исследования данным для 43 пациентов группы 1 и 45 пациентов группы 2. Исходные клинические параметры пациентов указанных групп достоверно не отличались между собой по большинству показателей (табл. 1). В группе никорандила количество женщин по сравнению с группой сравнения было больше, но в обеих группах преобладали мужчины. Кроме того, в группе никорандила на 10% ниже был средний по группе уровень креатинина плазмы. Различия в средних значениях ФВ левого желудочка (ЛЖ) не считали истинно достоверными, так как эти показатели находились в пределах нормальных значений.

Динамика показателей вч-Тр, КФК, КФК-МВ, кратность повышения вч-Тр после ЧКВ в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Уровень вч-Тр не отличался в группах сравнения исходно и увеличивался после процедуры ЧКВ практически у всех пациентов в обеих группах. Однако выраженность прироста вч-Тр оказалась достоверно ниже у пациентов, принимавших никорандил. В результате средние значения вч-Тр в этой группе были достоверно ниже через 24 ч после ЧКВ. Также в группе никорандила достоверно реже (в 62% случаев против 85% случаев в группе) наблюдались превышения уровней вч-Тр за пределы пороговых значений верхней границы нормы (ВГН). ИМ 4а типа, согласно 3-му определению ИМ [13], наблюдался у 2 пациентов в группе никорандила и у 3 пациентов в группе сравнения, по частоте проявлений ИМ 4а типа соответствующие отличия из-за недостаточной численности групп не достигали статистической значимости.

Однако незначительные приросты вч-Тр через 24 ч после ЧКВ (до 105 нг/мл) встречались чаще у пациентов в группе никорандила, чем у пациентов из группы сравнения. На рисунке по оси абсцисс представлено количество пациентов в группах наблюдения, по оси ординат – уровни прироста вч-Тр через сутки после вмешательства. Незначительное повышение уровня вч-Тр в диапазоне от 0 до 105 нг/мл проявилось в 60% случаев в группе никорандила, в то время как в группе сравнения в таком диапазоне прирост вч-Тр наблюдался на 15% реже – в 51% случаев.

При анализе КФК-МВ исходные значения не демонстрируют статистически значимых различий. Медиана динамики составила 0,7 (–0,6, 5,0) нг/мл в группе сравнения и 0,3 (–0,7, 2,4) нг/мл в группе никорандила и из-за малочисленности групп не достигла статистической значимости ( $p=0,18$ ). Однако при сравнении значений КФК-МВ через 24 ч наблюдались статистически значимые различия между группами, и показатель медианной динамики КФК-МВ был достоверно ниже (2,7 нг/мл в группе сравнения против 1,9 нг/мл в группе никорандила,  $p=0,008$ ).

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования продемонстрировали достоверно меньшие уровни маркеров некроза кардиомиоцитов (КФК-МВ и вч-Тр) после плановой ЧКВ в группе больных с предварительным назначением до инвазивного коронарного вмешательства никорандила.

## Обсуждение

Повреждения миокарда, как и ИМ, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на коронарных артериях во время ЧКВ. Повышенные уровни вч-Тр и КФК-МВ регистрируются в различные сроки после вышеописанных вмешательств и могут быть обусловлены повреждением или некрозом миокарда вследствие диссекции и/или окклюзии коронарной артерии, феномена *no-reflow* или *slowreflow* и др. Очевидно, что ограничение риска развития таких повреждений благоприятно для пациента, однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня вч-Тр и КФК-МВ без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза, пока точно не

определены [14–16]. Помимо клинического проявления и изменений ЭКГ, сердечные биомаркеры являются неотъемлемым критерием диагностики ИМ [17–20]. В настоящее время вч-Тр принят «золотым» стандартом диагностики ИМ [21] из-за его высокой чувствительности и специфичности. Доказана связь между пиковыми концентрациями КФК-МВ, вч-Тр и показателями смертности пациентов со STEMI и NSTEMI [22], размерами ИМ и прогнозом жизни таких пациентов [23].

В представленном пилотном исследовании мы оценивали показатели вч-Тр, КФК-МВ крови как наиболее чувствительные маркеры некроза кардиомиоцитов с целью оценки снижения риска перипроцедурного повреждения миокарда в результате фармакологического preconditionирования пероральной формой никорандила у больных стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ.

Согласно данным о кинетике вч-Тр [24], его пиковый уровень в крови ожидается в течение 12 ч после события с последующим логарифмическим линейным уменьшением.

Методом защиты миокарда от повреждения, потенциальный риск которого сохраняется при проведении процедуры ЧКВ с временной механической окклюзией коронарной артерии, может быть метод preconditionирования миокарда.

Впервые феномен ишемического preconditionирования описан в 1986 г. С. Муггу и соавт. [25]. В опытах на собаках, находящихся в условиях наркоза, неожиданно обнаружили, что краткосрочные обратимые эпизоды ишемии коронарной артерии адаптируют кровоснабжаемую этой артерией зону к последующей ишемии или инфаркту. Так, продемонстрировано, что 4 последовательных обратимых 5-минутных окклюзии коронарной артерии с интервалом

Таблица 1. Клиническая характеристика исследованных групп пациентов

| Показатель                     | Группа сравнения (n=43) | Группа никорандила (n=45) | p     |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| Мужчины, %                     | 88                      | 63                        | 0,02  |
| Возраст, лет                   | 65 (48, 78)             | 59 (51, 74)               | 0,34  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>         | 29 (34, 36)             | 30 (24, 36)               | 0,58  |
| Курение, %                     | 39                      | 36                        | 0,83  |
| ИМ, %                          | 53                      | 38                        | 0,45  |
| Сахарный диабет, %             | 19                      | 27                        | 0,62  |
| Артериальная гипертензия, %    | 88                      | 93                        | 0,87  |
| Реваскуляризация в анамнезе, % | 58                      | 62                        | 1     |
| ФВ, %                          | 60 (40, 60)             | 60 (50, 60)               | 0,10  |
| Холестерин, ммоль/л            | 4,1 (3,2, 6,5)          | 4,3 (3,0, 7,2)            | 0,64  |
| Триглицериды, ммоль/л          | 1,2 (0,7, 2,6)          | 1,4 (0,9, 3,5)            | 0,2   |
| ЛПВП, ммоль/л                  | 1,0 (0,8, 1,5)          | 1,1 (0,7, 1,4)            | 0,8   |
| ЛПНП, ммоль/л                  | 2,5 (1,5, 4,0)          | 2,5 (0,0, 5,5)            | 0,7   |
| Вч-Тр, нг/л                    | 5 (2,1, 29,6)           | 4,3 (1,5, 15,5)           | 0,44  |
| КФК-МВ, нг/л                   | 1,1 (0,3, 3,9)          | 1,0 (0,6, 2,4)            | 0,35  |
| Креатинин, мкмоль/л            | 78 (64, 106)            | 71 (60, 83)               | 0,002 |
| Терапия до ЧКВ, %              |                         |                           |       |
| Антиагреганты                  | 87                      | 86                        | 1,0   |
| БАБ                            | 77                      | 88                        | 0,75  |
| ИАПФ или БРА                   | 77                      | 79                        | 1,0   |
| АК                             | 17                      | 40                        | 0,07  |
| Нитраты                        | 17                      | 33                        | 0,2   |
| Статины                        | 76                      | 86                        | 0,87  |

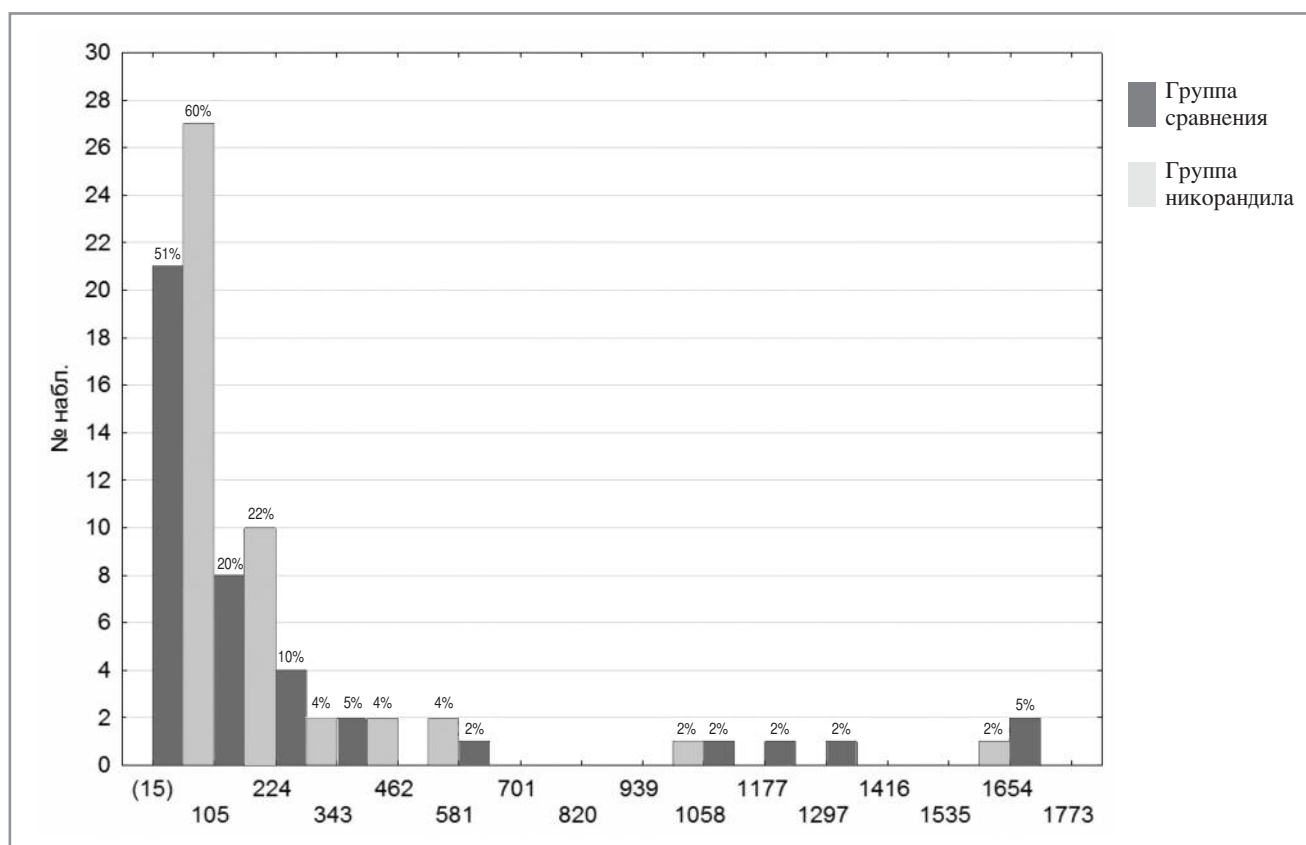
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 2. Динамика показателей маркеров некроза КМЦ после ЧКВ в группе никорандила и в группе сравнения

| Показатель                    | Группа сравнения (n=43) | Группа никорандила (n=45) | p (группа 1 vs группа 2) |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Вч-Тр исходно, нг/мл          | 5,2 (2,1, 29,6)         | 4,3 (1,5, 15,5)           | 0,44                     |
| Вч-Тр через 24 ч, нг/мл       | 117,0 (29,0, 1369,6)    | 73,6 (13,5, 412,1)        | 0,04                     |
| Прирост вч-Тр                 | 112,8 (23,2, 1337,8)    | 67,3 (8,1, 399,6)         | 0,03                     |
| Существенное увеличение вч-Тр |                         |                           |                          |
| ВГН+, %                       | 85                      | 62                        | 0,03                     |
| ВГН×5, %                      | 44                      | 36                        | 0,15                     |
| КФК-МВ исходно, нг/мл         | 1,1 (0,3, 3,9)          | 1,0 (0,6, 2,4)            | 0,35                     |
| КФК-МВ через 24 ч, нг/мл      | 2,7 (0,7, 7,0)          | 1,9 (0,9, 3,6)            | 0,008                    |
| Прирост КФК-МВ, нг/мл         | 0,7 (-0,6, 5,0)         | 0,3 (-0,7, 2,4)           | 0,18                     |

Примечание. ВГН+ – превышение абсолютного уровня КФК выше верхней границы нормы.

ВГН×5 – превышение абсолютного уровня КФК в 5 раз и более выше верхней границы нормы.



Распределение частоты и степени повреждений в группе сравнения и в группе никорандила.

для реперфузии 5 мин приводят к сокращению зоны ИМ, при последующем 40-минутном лигировании коронарной артерии – на 75% по сравнению с группой сравнения. Авторы назвали такой механизм «ишемическим прекодиционированием», так как в основу, по их мнению, положен кардиопротективный эффект [25–28].

Результатом данных работ являлось не только открытие вышеописанного феномена, но также было доказано, что реваскуляризация миокарда может вызывать реперфузионное повреждение, еще в большей степени увеличивающее ишемическое.

В дальнейшем установили, что добиться эффекта «кондиционирования» можно не только описанным выше методом, но и другими, с использованием механических и фармакологических приемов [29–31]. В частности, в основе фармакологического прекодиционирования лежит феномен изменения метаболических путей и сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов (КМЦ), подвергшихся ишемии.

В реализации этого феномена участвует множество триггеров (аденозин, брадикинин, оксид азота, свободные радикалы кислорода), активирующих впоследствии внутриклеточные каналы, в том числе исполняющие ключевую роль в этом процессе АТФ-зависимые калиевые каналы. В результате прекодиционирования улучшаются энерго-сберегающие функции КМЦ, уменьшается их перегрузка  $Ca^{2+}$ , а при наступлении эпизода ишемии снижается выраженность метаболической активности, степень распада аденозинтрифосфата, замедляется гликогенолиз и снижается скорость внутриклеточного ацидоза [32–36]. В итоге последующая ишемия для миокарда носит значительно менее выраженный характер.

На сегодняшний день существует внушительная доказательная база по применению никорандила в пероральной и парентеральной формах у пациентов с ОИМ [11, 37–43]. Также имеются некоторые данные о положительных эффектах препарата при применении его парентеральной формы

у больных, направленных на плановую реваскуляризацию [44–46]. Опираясь на результаты этих работ, мы предприняли попытку обеспечить эффект фармакологического прекодиционирования препаратом никорандил у больных стабильной ИБС перед плановым ЧКВ. Эффект фармакологического прекодиционирования миокарда пероральной формой никорандила в условиях хронической ишемии у больных стабильной ИБС с целью снижения риска очагового повреждения миокарда вследствие ЧКВ применен впервые. Временные интервалы назначения препарата перед ЧКВ были нами рассчитаны, исходя из параметров фармакокинетики препарата и доказанного в эксперименте времени наступления эффекта прекодиционирования [22–23, 47].

Результаты нашего пилотного исследования свидетельствуют о достоверно меньших уровнях вч-Тр и КФК-МВ у пациентов, принимавших никорандил по предложенной схеме, по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших стандартную антиангинальную терапию. И в условиях неопределенных пороговых значений бессимптомных повышений кардиоферментов, ограничение риска развития таких повреждений является необходимым и, очевидно, благоприятным для пациента [14–16].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of "new-generation" drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33(5):606-13. doi:10.1093/eurheartj/ehr479
- Жамгырчиев Ш.Т., Фетцер Д.В., Першуков И.В., Левичкий И.В., Самко А.Н., Батыралиев Т.А. Клиническое значение коронарных стентов с лекарственным покрытием. *Терапевтический архив*. 2007;9:79-84 [Zhamgyrchiev ShT, Fetscher DV, Pershukov IV, Levitsky IV, Samko AN, Batoryaliev TA. Clinical implications of coronary stents coated with drugs. *Ther Archive*. 2007; 9:79-84 (In Russ.)].
- Samko AN, Lupanov VP, Bakashvili GN, MatchinYuG, Levitsky IV. The immediate and long-term results of using drug-eluting stents with Everolimus Promus and Syrolimus Cypher in patients with CHD with coronary atherosclerosis. *International J Interventional Cardioangiolog*. 2012;29:9-18 [Самко А.Н., Лупанов В.П., Бакашвили Г.Н., Матчин Ю.Г., Левичкий И.В. Ближайшие и отдаленные результаты применения стентов с лекарственным покрытием эверолиму-сом Promus и сиролиму-сом Cypher у больных ИБС с коронарным атеросклерозом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2012;29:9-18].
- Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, Bates ER, Moscucci M. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003;91:1272-4.
- Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, Sharma SK. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004;93:18-23.
- Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardisino D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-103term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26:1494-8.
- Tricoci P, Leonardi S, White J, White HD, Armstrong PW, Montalescot G, Giugliano RP, Gibson CM, Van de Werf F, Califf RM, Harrington RA, Braunwald E, Mahaffey KW, Newby LK. Cardiac troponin after percutaneous coronary intervention and 1-year mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome using systematic evaluation of biomarker trends. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 16;62(3):242-51. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.043. Epub 2013 May 15
- Saadeddin SM, Habbab MA, Siddieg HH, Al Seeni MN, Tahery AB, Daftardar RM. Evaluation of 6 cardiac troponin assays in patients with acute coronary syndrome. *Saudi Med J*. 2003 Oct;24(10):1092-7.
- Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6). Приложение 2 [Cardiovascular prevention. National recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(6). Appendix 2 (In Russ.)].
- 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 Jan;31(1):74-9.
- Lee HC, An SG, Choi JH, Lee TK, Kim J, Kim JH, Chun KJ, Hong TJ, Shin YW, Lee SK. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J*. 2008 Sep;72(9):1425-9.
- Ishida H, Higashijima N, Hirota Y, Genka C, Nakazawa H, Nakaya H, Sato T. Nicorandil attenuates the mitochondrial  $Ca^{2+}$  overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Feb;369(2):192-7. Epub 2003 Dec 18.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart J*. 2012;33:2551-67.
- Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest*. 2004;125:275-80.
- Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis and prevention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:602-10.
- Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, Rubartelli P, DeSeri S, Plebani M, Steffenino G, Sbarzaglia P, Ardisino D. Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators Prognostic value of isolated Troponin I elevation after Percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:431-5.
- Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, et al. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome. *Eur Heart J*. 1999;20:1112-29.
- Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, et al. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 1996; 94:1528-36.
- Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2002;23:869-76.
- Novack V, Pencina M, Cohen DJ, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 2012;172:502-8.

## Заключение

Предупреждение осложнений чрескожной реваскуляризации миокарда должно рассматриваться в том числе с позиции поиска оптимальной фармакологической поддержки. Назначение никорандила в пероральной форме за 2 сут до ЧКВ 30 мг/сут, в день ЧКВ 20 мг за 2 ч до операции и 10 мг через 6 ч после нее, по данным нашего исследования, снижает риск интраоперационного повреждения миокарда. Обеспечение снижения риска повреждения миокарда при применении никорандила в сравнении со стандартной антиангинальной терапией (БАБ, нитраты, АК) является дополнительным аргументом в пользу использования этого препарата с целью достижения эффекта фармакологического прекодиционирования миокарда и кардиопротекции.

Данное исследование является пилотным, и в перспективе будут получены и опубликованы новые данные основного исследования на более масштабной выборке пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

21. Tardiff BE, Califf RM, Tchong JE, et al. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac en-zymes in patients undergoing percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:88-96.
22. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:764-9.
23. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1518-23.
24. Laugaudin G, Kuster N, Petiton A, Leclercq F, Gervasoni R, Macia JC, Cung TT, Dupuy AM, Solecki K, Lattuca B, Cade S, Cransac F, Cristol JP, Roubille F. Kinetics of high-sensitivity cardiac troponin T and I differ in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary coronary intervention. *European Heart J: Acute Cardiovascular Care.* 2016;5(4):354-63.
25. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1122-36.
26. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1. *Circulation.* 2001;104(24):2981-9.
27. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 2. *Circulation.* 2001;104(25):3158-67.
28. Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое preconditionирование: в фокусе — никорандил. *Российский кардиологический журнал.* 2017;8:114-21 [Gostishchev RV, Soboleva GN, Samko AN. Pharmacological preconditioning: review of new clinical trials. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;8:114-21 (In Russ.)]. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-114-121
29. Kloner RA, Yellon D. Does ischemic preconditioning occur in patients? *JACC.* 1994;24(4):1333-42.
30. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2010;106:360-8.
31. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. *Heart.* 2010;96:1179-86.
32. Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(1) [Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. The forms of myocardium conditioning. *Cardiovascular prevention and therapy.* 2011;10(1) (In Russ.)].
33. 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.
34. Писаренко О.И. Ишемическое preconditionирование: от теории к практике. *Кардиология.* 2005;9:62-72 [Pisarenko OI. The ischemic preconditioning: from theory to practice. *Cardiology.* 2005;9:62-72 (In Russ.)].
35. Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца (под ред. акад. Е.И. Чазова). Москва: Медиа Медика, 2007:330-348 [Boytsov SA. The pathogenesis of the chronic form of coronary heart disease. In the book: *Atherosclerosis and Coronary Heart Disease Manual* (edited by Chazov EI). Moscow: Media Medica, 2007:330-348 (In Russ.)].
36. Ломиворотов В.В., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А. и др. Применение дистанционного ишемического preconditionирования у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология.* 2011;7(3):63-9 [Lomivorotov VV, Ponomarev DN, Shmyrev VA, et al. The application of the remote ischemic preconditioning in cardiosurgical patients. *General Intensive care.* 2011;7(3):63-9 (In Russ.)].
37. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2005 Aug 30;112(9):1284-8.
38. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, Fujita N, Sasaki S, Matsunaga T, Okumura K. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J.* 2004 Oct;148(4):E15.
39. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M, Nakajima K, Nakamura T, Okamoto S, Setsuda M, Makino K, Yamakado T, Nakano T. 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.
40. 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.
41. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Sumitsuji S, Kawano S, Iwakura K, Hamasaki T, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol.* 2012 Jan;59(1):14-21. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.08.001. Epub 2011 Sep 15.
42. Yang J, Zhang J, Cui W, et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatolian J Cardiol.* 2015;15:125-31.
43. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2011;214:415-21.
44. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, Dan K, Akagi S, Miyaji K, Munemasa M, Fujimoto Y, Kusano KF, Ohe T. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J.* 2009 Apr;30(7):765-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehp077. Epub 2009 Mar 10.
45. Isono T, Kamihata H, Sutani Y, Motohiro M, Yamamoto S, Kyoui S, Iharada Y, Kurimoto K, Hara K, Takahashi H, Iwasaka T. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2008 Jan 11;123(2):123-8. Epub 2007 Mar 8.
46. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E, Kobayashi Y, Takafuji H, Sano F, Matsumoto K, Ohara M, Yoshioka R, Takinami H, Ohe T. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *Euro Intervention.* 2014 Jan 22;9(9):1050-6. doi: 10.4244/EIJV9I9A178
47. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thijs JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest.* 2002;121:103-11.

Поступила 27.04.2018