

# Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии

**Бельдиев С. Н.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Андреева Е. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Березина Е. И.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Егорова И. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Медведева И. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Платонов Д. Ю.**

*д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии*

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

Согласно результатам ряда краткосрочных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), никорандил не уступает по антиангинальной эффективности бета-блокаторам (ББ), блокаторам кальциевых каналов (БКК) и нитратам пролонгированного действия (НПД). Вместе с тем, в некоторых краткосрочных РКИ, а также в долгосрочном РКИ IONA (2002) показано, что антиангинальная эффективность никорандила в виде монотерапии и в комбинации с другими антиангинальными препаратами не отличается от плацебо. Способность никорандила снижать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, продемонстрированная в РКИ IONA, требует подтверждения в исследовании с более твердой первичной конечной точкой и сопутствующим лечением, которое соответствует современным рекомендациям по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. Учитывая изложенное, а также принимая во внимание доказанную способность никорандила вызывать изъязвления желудочно-кишечного тракта, европейские эксперты в настоящее время рассматривают никорандил как препарат, уступающий по приоритетности выбора антиангинальным препаратам первой линии (ББ, БКК), а в ряде случаев – и препаратам второй линии (НПД, ивабрадину, ранолазину, триметазидину).

**Ключевые слова:** никорандил, стабильная стенокардия, эффективность, безопасность

**doi:** 10.29234/2308-9113-2020-8-3-25-47

**Для цитирования:** Бельдиев С. Н., Андреева Е. В., Березина Е. И., Егорова И. В., Медведева И. В., Платонов Д. Ю. Почему никорандил не рассматривается как антиангинальный препарат первой линии. *Медицина* 2020; 8(3): 25-47.

## Введение

В 2019 г. опубликованы рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС), в которых, как и в предыдущих рекомендациях по ведению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) 2013 г., антиангинальные препараты разделены на две линии: 1-я – бета-блокаторы (ББ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК); 2-я – нитраты пролонгированного действия (НПД), ивабрадин, никорандил, ранолазин и триметазидин [1,2]. При этом из приведенных в рекомендациях 2019 г. таблиц и схемы пошаговой долгосрочной антиишемической терапии следует, что активатор калиевых каналов с нитратоподобным действием никорандил теперь рассматривается экспертами ESC как препарат, уступающий по приоритетности выбора не только препаратам 1-й линии, но и НПД, а в некоторых ситуациях – и трем остальным препаратам 2-й линии [1].

Такой подход может представляться отечественному читателю недостаточно обоснованным, так как во многих отечественных публикациях подчеркивается, что никорандил – эффективный антиангинальный препарат, выгодно отличающийся от НПД отсутствием развития толерантности к его действию и выделяющийся среди всех препаратов 1-2-й линии доказанной способностью улучшать прогноз пациентов со стабильной стенокардией, что было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) IONA [3-15]. Некоторые отечественные исследователи даже полагают, что «с учетом сопутствующей патологии и лучшей переносимости при длительном приеме никорандил можно использовать в качестве препарата 1-й линии в лечении больных со стабильной стенокардией» [11].

В рекомендациях 2019 г. отсутствуют детальные объяснения того, почему эксперты ESC отводят никорандилу далеко не первую роль в антиангинальной терапии стабильной стенокардии. Тем не менее, на наш взгляд, европейский подход вполне оправдан, а представление о его недостаточной обоснованности обусловлено лишь тем, что в отечественной литературе не нашли должного отражения некоторые сведения об эффективности и безопасности никорандила, полученные как за рубежом, так и в России. Рассмотрим эти сведения подробно.

## Исследования никорандила в Европе и США (1989-1994)

Незадолго до того, как в середине 90-х годов прошлого века никорандил был зарегистрирован в Великобритании, Франции, Германии и ряде других европейских стран, в этих странах были выполнены сравнительно небольшие по продолжительности и числу участников двойные слепые РКИ, в которых с помощью проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле или велоэргометре оценивалась

антиангинальная и антиишемическая эффективность монотерапии никорандилом у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (табл. 1) [16-22].

**Таблица 1. Европейские предрегистрационные РКИ монотерапии никорандилом**

Публикация	Страна	Число пациентов	Длительность, недели	Препарат сравнения	Доза, мг никорандил / контроль
Meany et al., 1989 [16]	Великобритания	46	2	плацебо	20-40 / –
Hughes et al., 1990 [17]	Великобритания	37	6	атенолол	20-40 / 50-100
Meeter et al., 1992 [18]	Нидерланды	77	6	пропранолол	20-40 / 120-240
Di Somma et al., 1993 [19]	Италия	20	6	метопролол	20-40 / 200
Ulvén et al., 1992 [20]	Швеция	58	8	нифедипин	20-40 / 40
Guermonprez et al., 1993 [21]	Франция	123	12	дилтиазем	20-40 / 180
Döring, 1992 [22]	Германия	126	4	ИСМН	40 / 40
Döring, 1992 [22]	Германия	66	6	ИСДН	20-40 / 30-60

ИСМН – изосорбида мононитрат; ИСДН – изосорбида динитрат

Исследования показали, что никорандил в дозе 10-20 мг 2 раза в день (р/д) по эффективности превосходит плацебо и не уступает ББ, БКК и НПД [16-22]. Наряду с этим в США было проведено аналогичное по дизайну РКИ (двойное слепое, продолжительность – 2 недели, число участников – 83, доза никорандила – 10 мг 2 р/д в 1-ю неделю, 20 мг 2 р/д – во 2-ю неделю), не выявившее преимуществ никорандила перед плацебо ни при повседневной активности, ни при выполнении ПДФН на тредмиле [23].

После того, как в 2009 г. никорандил был зарегистрирован в России (под торговым названием Коронель, измененном с 2012 г. на Кординик) [7], в отечественных журналах неоднократно появлялись работы, в которых со ссылкой на публикации с результатами европейских РКИ сообщалось, что по антиангинальной и антиишемической эффективности никорандил сопоставим с ББ, БКК и НПД [5, 14, 15, 24, 25]. В одной из отечественных работ, опубликованной в 2011 г. [4], приведены также сведения о британском РКИ, в котором никорандил сравнивался с плацебо:

«В клинических исследованиях была доказана антиангинальная, антигипертензивная и кардиопротективная эффективность никорандила, что обуславливает его существенные преимущества перед другими антиангинальными средствами. Так, было проведено двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов со стабильной стенокардией напряжения, в котором после периода отмывки назначался никорандил в дозе 10 и 20 мг 2 раза в сутки. Контроль эффективности терапии проводили с помощью тредмил-теста по протоколу Брюса до приема препарата и через 2 ч после него. По результатам теста прием никорандила приводил к значимому увеличению общей продолжительности физической нагрузки и времени до появления стенокардии и

депрессии сегмента ST 1 мм и более. Максимальная мощность достигаемой нагрузки также увеличилась по сравнению с таковой в группе плацебо» [4].

Следует отметить, что содержание оригинальной публикации передано в отечественной работе недостаточно корректно. В британском РКИ двухнедельный прием никорандила, по сравнению с приемом плацебо, приводил к статистически значимому увеличению только времени до появления стенокардии [16]. Три других показателя (общая продолжительность физической нагрузки; время до появления депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм; максимальная мощность достигаемой нагрузки) увеличивались при приеме никорандила в большей степени, чем при приеме плацебо, однако различия не достигали уровня статистической значимости, возможно, из-за сравнительно малого числа участников исследования (46 человек: плацебо – 13, никорандил 10 мг 2 р/д – 16, никорандил 20 мг р/д – 17) [16].

Несмотря на то, что американское РКИ в методологическом отношении не уступает британскому, а по числу участников (83 человека) превосходит последнее, сведения о нем не нашли отражения в отечественной литературе. Возможно, это вызвано тем, что в отличие от британского и остальных европейских РКИ, американское РКИ было представлено в периодической печати только в форме краткого резюме (абстракта), но не полнотекстовой статьи. Впрочем, последнее обстоятельство не помешало исследованию приобрести известность за рубежом: ссылки на абстракт встречаются в полнотекстовых зарубежных статьях, посвященных лечению стабильной ИБС [26-29], а в некоторых статьях подчеркивается, что результаты американского РКИ стали одной из причин, по которым никорандил так и не был зарегистрирован в США [30,31].

## Австралийское исследование никорандила (1999)

В 1999 г. были опубликованы результаты австралийского двойного слепого РКИ, в котором так же, как в британском и американском РКИ, пациенты со стабильной стенокардией получали никорандил либо плацебо, а для оценки эффективности лечения использовалась ПДФН [27]. В отличие от предыдущих исследований, в австралийском РКИ изучалась эффективность никорандила не при монотерапии, а в комбинации с другим антиангинальным препаратом: все 24 участника в период исследования продолжали принимать назначенный ранее ББ или ритмурежающий БКК [27]. Вторым отличием был перекрестный дизайн исследования: каждый из 24 участников в течение 2 недель получал никорандил или плацебо, а затем, после недельного «отмывочного» периода, в течение еще 2 недель пациенту назначался препарат сравнения. И, наконец, в отличие от предыдущих РКИ, в австралийском исследовании ставилась задача проверить гипотезу о возможном развитии толерантности к никорандилу, учитывая, что его антиангинальные и антиишемические свойства обусловлены не только открытием калиевых каналов, но и нитратоподобным действием. С этой целью оценка эффективности никорандила

проводилась дважды. В 1-й день двухнедельного цикла пациент получал исследуемый препарат в стартовой дозе 20 мг, при этом до и после приема выполнялась ПДФН на велоэргометре. Далее прием препарата продолжался в течение 1-й недели по 10 мг 2 р/д и в течение 2-й недели – по 20 мг 2 р/д, а в последний (14-й) день цикла вновь выполнялась ПДФН до и после приема очередной дозы препарата [27].

Оказалось, что в 1-й день никорандил вызывал значительно более выраженный антиишемический эффект, чем плацебо: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ( $T=1,0$ ), которое регистрировалось при выполнении ПДФН перед приемом никорандила, возрастало спустя 2 часа после приема дозы 20 мг в среднем на 1,61 минуты (мин), тогда как прием плацебо сопровождался приростом  $T=1,0$  в среднем на 0,60 мин. Различия между никорандилом и плацебо, составлявшие в среднем чуть более минуты, были статистически значимы ( $p<0,01$ ) [27]. Однако через 2 недели никорандил утрачивал свое преимущество перед плацебо: величина  $T=1,0$ , которая регистрировалась на 14-й день перед очередным приемом препарата, возросла спустя 2 часа после приема дозы 20 мг в среднем на 1,06 мин, а после приема плацебо – на 0,93 мин, и различия между никорандилом и плацебо (в среднем – 0,13 мин) уже не достигали уровня статистической значимости. Таким образом, гипотеза о возможном развитии толерантности к действию никорандила при его непрерывном («хроническом») приеме подтвердилась [27].

В последующие годы австралийское РКИ неоднократно упоминалось в зарубежных статьях, посвященных лечению стабильной стенокардии [28,32-34]. В 2006 г. вышли в свет рекомендации экспертов ESC по ведению стабильной стенокардии, в которых со ссылкой на публикацию 1999 г. отмечалось, что при «хроническом дозировании» (в оригинале: *chronic dosing*) может развиваться толерантность к антиангинальному действию никорандила [35]. В 2012 г. американские эксперты включили сведения об австралийском РКИ в рекомендации по ведению стабильной ИБС [36]. В разделе, содержащем краткую характеристику трех не зарегистрированных в США антиангинальных препаратов – никорандила, триметазидина, ивабрадина (последний был зарегистрирован позднее – в 2015 г. [37]), со ссылкой на публикацию 1999 г. сообщалось, что к никорандилу при «длительном дозировании» (в оригинале: «*long-term dosing*») может развиваться толерантность [36].

В отечественной литературе нам не удалось обнаружить ни одной публикации, в которой сообщалось бы об австралийском РКИ. В некоторых отечественных статьях со ссылкой на американские рекомендации 2012 г. по ведению стабильной ИБС приведены заимствованные оттуда сведения о никорандиле, однако присутствующая в оригинале фраза о возможном развитии толерантности к никорандилу в этих статьях отсутствует [6,24,25]. В опубликованных в 2015 г. российских рекомендациях по ведению хронической ИБС, а также в рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы утверждается, что

«никорандил не вызывает развития толерантности» [9,10]. Данное утверждение не подкреплено в рекомендациях ссылками на какие-либо литературные источники [9,10].

## Британское исследование IONA (2002)

В 2002 г. были опубликованы основные результаты проведенного в Великобритании двойного слепого РКИ IONA, в котором 5126 пациентов со стабильной стенокардией получали в дополнение к стандартной антиангинальной терапии (ББ, БКК и/или НПД) никорандил по 20 мг 2 р/д либо плацебо [3]. Первичной конечной точкой исследования был выбран комбинированный показатель – смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или незапланированная госпитализация по поводу «кардиальных болей в грудной клетке» (в оригинале «cardiac chest pain») [3].

За время наблюдения, составившее в среднем 1,6 года, в группе никорандила, по сравнению с группой плацебо, отмечалось статистически значимое снижение частоты первичной конечной точки, а также еще двух комбинированных показателей – «смерть от ИБС, нефатальный ИМ или нестабильная стенокардия» и «все сердечно-сосудистые события» (табл. 2) [3].

**Таблица 2. Основные клинические исходы в РКИ IONA**

Показатели	Никорандил (n = 2565)	Плацебо (n = 2561)	ОР (95% ДИ)	p
Смерть от ИБС, нефатальный ИМ или госпитализация по поводу кардиальных болей	337 (13,1%)	398 (15,5%)	0,83 (0,72-0,97)	0,014
Смерть от ИБС или нефатальный ИМ	107 (4,2%)	134 (5,2%)	0,79 (0,61-1,02)	0,068
Смерть от ИБС, нефатальный ИМ или нестабильная стенокардия	156 (6,1%)	195 (7,6%)	0,79 (0,64-0,98)	0,028
Все сердечно-сосудистые события	378 (14,7%)	436 (17,0%)	0,86 (0,75-0,98)	0,027
Смертность от всех причин	111 (4,3%)	129 (5,0%)	0,85 (0,66-1,10)	0,222

ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда. Адаптировано из [3].

Несмотря на благоприятное влияние на прогноз, никорандил не продемонстрировал (табл. 3) преимуществ перед плацебо по влиянию на выраженность стенокардии, определяемую по функциональному классу (ФК) в соответствии с классификацией Канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Cardiovascular Society).

**Таблица 3. Функциональный класс стенокардии у пациентов в РКИ IONA**

ФК стенокардии	Исходно, n (%)		В конце исследования, n (%)	
	никорандил	плацебо	никорандил	плацебо
I	671 (26%)	692 (27%)	985 (43%)	989 (43%)
II	1605 (63%)	1583 (62%)	1159 (50%)	1124 (49%)
III	272 (11%)	275 (11%)	162 (7%)	163 (7%)
IV	15 (1%)	9 (<1%)	9 (<1%)	15 (1%)

ФК – функциональный класс; n – количество пациентов. Адаптировано из [3].



Хотя ухудшение ФК регистрировалось у принимавших никорандил несколько реже, чем у принимавших плацебо, различия оказались слабо выраженными (22% и 24% случаев соответственно) и не достигали уровня статистической значимости: относительный риск (ОР) ухудшения ФК в группе никорандила, по сравнению с группой плацебо – 0,93, 95%-й доверительный интервал (ДИ) – 0,81-1,06;  $p=0,26$  [3].

Поиск в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU показывает, что, начиная с 2009 г., в отечественных медицинских журналах было опубликовано несколько десятков статей, в которых говорится о выявленном в РКИ IONA благоприятном влиянии никорандила на прогноз больных со стабильным течением ИБС [38]. Лишь в единичных работах одновременно сообщается о том, что в РКИ IONA никорандил не продемонстрировал преимуществ перед плацебо по влиянию на ФК стенокардии. Так, в трех работах 2012-2013 гг. указано, что «к концу исследования прием никорандила не приводил к изменению ФК стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям» [24,25,39]. Еще в одной работе 2013 г. отмечается, что в РКИ IONA «лечение никорандилом не сопровождалось снижением симптомов, оцениваемых по Канадской классификации» [6].

Наряду с этим в некоторых отечественных статьях встречаются утверждения, исходя из которых можно прийти к ошибочному заключению о том, что в РКИ IONA никорандил превосходил плацебо по антиангинальной эффективности. Например, в работе 2014 г. об РКИ IONA говорится как об исследовании, «установившем способность препарата увеличивать физическую толерантность» [40]. В работе 2015 г. РКИ IONA охарактеризовано как исследование, в котором «доказано, что никорандил дает выраженный антиангинальный эффект у больных стабильной ИБС и снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с приступами стенокардии ( $p=0,014$ ), на 21% уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома» [8]. Союз «и» после первой части фразы создает впечатление, что никорандил оказывал и выраженный антиангинальный эффект, и благоприятное влияние на прогноз. Аналогичная неточность допущена также в работе 2019 г., в которой отмечается, что «активатор АТФ-зависимых калиевых каналов никорандил по результатам РКИ IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) продемонстрировал не только выраженный антиангинальный эффект, но и способность благоприятно влиять на прогноз заболевания и жизни у пациентов с ИБС» [41].

## Мета-анализ исследований комбинированной антиангинальной терапии (2015)

В 2015 г. были опубликованы результаты мета-анализа 46 двойных слепых РКИ, продемонстрировавшие, что комбинация ББ с БКК, а также комбинация ББ либо БКК с одним из антиангинальных препаратов 2-й линии (НПД, ивабрадином, ранолазином или

триметазидином) превосходит монотерапию по влиянию на показатели ПДФН и/или клинические показатели (частоту приступов стенокардии в неделю, потребность в приеме быстродействующих нитратов) [42]. Вместе с тем, при поиске в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановском центральном регистре клинических испытаний (Cochrane Central Register of Clinical Trials) авторы мета-анализа не обнаружили двойных слепых РКИ, в которых было бы показано, что комбинация ББ либо БКК с никорандилом обладает аналогичными преимуществами перед терапией одним антиангинальным препаратом [42].

Результаты мета-анализа нашли отражение в рекомендациях ESC по ведению ХКС (2019), в которых со ссылкой на публикацию 2015 г. отмечается, что для контроля симптомов стенокардии «несколько антиишемических препаратов 2-й линии (НПД, ранолазин, триметазидин и, в меньшей степени, ивабрадин) могут оказаться полезными в комбинации с ББ или БКК как терапия 1-й линии, в то время как о никорандиле таких данных нет» – в оригинале: «several second-line add-on anti-ischaemic drugs (long-acting nitrates, ranolazine, trimetazidine, and, to a lesser extent, ivabradine) may prove beneficial in combination with a beta-blocker or a calcium channel blocker as first-line therapy, while no data were available for nicorandil» [1].

В отличие от рекомендаций ESC, в отечественных работах, содержащих ссылки на мета-анализ 2015 г., не выделяется тот факт, что никорандил – единственный среди антиангинальных препаратов, чья эффективность в составе двухкомпонентной комбинации («препарат 1-й линии + препарат 1-й или 2-й линии») не была подтверждена результатами мета-анализа. Например, в отечественной статье 2019 г., освещающей основные положения рекомендаций ESC по ведению ХКС, со ссылкой на мета-анализ 2015 г. сообщается, что его результаты «подтвердили эффективность стартового назначения комбинации ББ и дигидропиридиновых БКК» [43], а вслед за этим приведена почти дословная цитата из рекомендаций ESC, но без заключительной фразы про никорандил:

«В этом же мета-анализе было продемонстрировано, что некоторые другие антиишемические препараты второй линии (нитраты длительного действия, ранолазин, триметазидин и, в меньшей степени, ивабрадин) могут быть эффективными в комбинации с ББ или БКК в качестве терапии первой линии» [43].

Еще более показательным примером является статья 2016 г., посвященная российскому исследованию никорандила КВАЗАР, в которой говорится следующее:

«Основные принципы терапии стабильно протекающей ИБС сформировались более 10 лет назад, однако до сих пор не прекращаются попытки повысить ее качество за счет добавления новых лекарственных препаратов. Не всегда эти попытки являются успешными, поэтому в настоящее время не менее актуальным представляется вопрос о рациональном использовании имеющихся препаратов с учетом накопленной ранее доказательной базы об их эффективности. В этом



отношении немалый интерес представляет использование никорандила – препарата, появившегося более 20 лет назад и доказавшего в ряде крупных исследований наличие у него не только выраженного антиангинального эффекта, но и способности положительно влиять на исходы заболевания» [44].

После фразы «Не всегда эти попытки являются успешными» в статье приведены ссылки на две работы, одна из которых – мета-анализ 2015 г. Поскольку далее в статье говорится о доказанном в крупных исследованиях выраженном антиангинальном эффекте никорандила, без непосредственного обращения к мета-анализу невозможно предположить, что он содержит совсем иные сведения о никорандиле.

## Российское исследование КВАЗАР (2017)

В 2017 г. были опубликованы результаты российского двойного слепого РКИ КВАЗАР [45], которые стали своего рода ответом на констатированное в мета-анализе 2015 г. отсутствие доказательств антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила при его использовании в комбинации с препаратом 1-й линии. В РКИ КВАЗАР участвовали 120 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которые в дополнение к ББ (метопрололу по 50 мг 2 р/д) получали в течение 6 недель никорандил (в первые 2 недели – 10 мг 2 р/д, в последующие 4 недели – 20 мг 2 р/д) либо плацебо. Для оценки эффективности терапии выполнялась ПДФН на тредмиле – исходно (до начала приема никорандила или плацебо) и в конце 6-й недели лечения (перед приемом очередной дозы исследуемого препарата и спустя 1-1,5 часа после приема). Оценивались время до развития приступа стенокардии, время до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм (T=1,0) и общее время выполнения ПДФН [45].

Анализ изменений этих показателей под влиянием лечения выявил только одно статистически значимое отличие никорандила от плацебо. В подгруппах пациентов, у которых регистрировались ишемические изменения сегмента ST как исходно, так и в конце 6-й недели исследования, на фоне лечения никорандилом перед приемом очередной дозы отмечался прирост величины T=1,0 относительно исходного уровня, тогда как на фоне приема плацебо – некоторое ее снижение, при этом различия в динамике данного показателя между подгруппами никорандила и плацебо оказались статистически значимы [45]. Вместе с тем, спустя 1-1,5 часа после приема очередной дозы и в основной, и в контрольной группах наблюдался прирост всех трех показателей, включая T=1,0, относительно величин, зарегистрированных перед приемом, причем по степени прироста каждого из трех показателей, в том числе T=1,0, группы не отличались статистически значимо друг от друга [45].

Таким образом, в РКИ КВАЗАР был получен результат, аналогичный полученному ранее в австралийском РКИ (1999) [27], в котором в конце исследования никорандил после

приема очередной дозы (т.е. на теоретическом максимуме своего действия) не отличался статистически значимо от плацебо по способности вызывать прирост показателя  $T=1,0$ . Однако, в отличие от австралийских коллег, российские исследователи не стали включать соответствующие сведения в резюме работы, ограничившись указанием на то, что «в подгруппе пациентов, у которых при проведении ПДФН регистрировались ишемические изменения сегмента ST на фоне приема препарата никорандила непосредственно перед очередным назначением отмечен существенный прирост продолжительности ПДФН до появления ишемических изменений на ЭКГ в сравнении с плацебо ( $p<0,05$ )» [45].

Возможно, именно это способствовало тому, что в отечественных статьях, содержащих ссылки на публикацию 2017 г., говорится о продемонстрированной в РКИ КВАЗАР антиангинальной и антиишемической эффективности никорандила [46-50]. В действительности же результаты ПДФН свидетельствуют либо об отсутствии преимуществ никорандила перед плацебо, так как при выполнении пробы через 6 недель лечения статистически значимые различия в пользу никорандила выявлены только для одного из трех зарегистрированных показателей и только перед приемом очередной дозы препарата, но не на теоретическом максимуме его действия, либо о том, что фармакодинамика никорандила как антиишемического препарата сложнее, чем предполагается, и ее оценка в описанной выше ПДФН через 1-1,5 ч после приема препарата, возможно, не отражает всей полноты достигнутого лечебного эффекта.

## Решение ЕМА (2015)

Вслед за опубликованием в 2002 г. основных результатов британского РКИ IONA в ряде европейских стран, в том числе в Великобритании, были официально одобрены два показания к назначению никорандила: 1) профилактика и длительное лечение хронической стабильной стенокардии; 2) снижение риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с хронической стабильной стенокардией, имеющих хотя бы один дополнительный фактор риска (перенесенный ИМ; выполненное ранее коронарное шунтирование; подтвержденная с помощью ПДФН или ангиографии ИБС, сочетающаяся с любым из следующих состояний – возраст более 65 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, документированное заболевание сосудов, гипертрофия или дисфункция левого желудочка) [51,52]. Основанием для одобрения второго показания стали результаты РКИ IONA [3] и использованные в нем критерии включения пациентов [53].

В 2015 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) приняло решение сохранить только первое показание, изменив при этом его формулировку: «Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов в случае недостаточной эффективности или противопоказаний к применению или непереносимости антиангинальной терапии 1-й линии (такой как ББ и/или ББК)» [54].

В документе, размещенном на сайте ЕМА с июня 2015 г. [54], приведены следующие аргументы в пользу принятого решения.

Во-первых, статистическая значимость различий в частоте первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или госпитализация по поводу кардиальных болей) в группах никорандила и плацебо, продемонстрированная в РКИ IONA, близка к пограничному уровню:  $p=0,014$  (см. табл. 2 в разделе, посвященном исследованию IONA). При этом сама первичная конечная точка является слабой, поскольку включает критерий «госпитализация по поводу кардиальных болей», который недостаточно объективен для оценки способности препарата предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ИБС и стенокардией. При удалении этого критерия различия между группами никорандила и плацебо по частоте комбинированного показателя «смерть от ИБС или нефатальный инфаркт миокарда» становятся статистически незначимыми ( $p=0,068$ ; табл. 2), что подтверждает слабость и нерелевантность первичной конечной точки [54].

Во-вторых, РКИ IONA проводилось в конце 90-х – начале 2000-х годов, когда стандарты медицинской помощи пациентам с ИБС существенно отличались от принятых в настоящее время, что не позволяет сделать вывод о профилактической эффективности никорандила у современных пациентов с ИБС и стенокардией [54].

И, наконец, начиная с 1997 г., в базе данных ЕМА зарегистрировано около 1300 сообщений об ассоциированных с приемом никорандила случаях изъязвлений различной локализации, преимущественно желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также гениталий, кожи, глаз, в том числе с развитием серьезных и угрожающих жизни осложнений (кишечных кровотечений, перфораций кишечника) [54].

С учетом изложенного эксперты ЕМА приняли решение сохранить в инструкциях к препаратам никорандила, зарегистрированным в странах Евросоюза, только одно показание к применению, изменив его формулировку, а также включить в инструкции более подробные, чем раньше сведения о риске развития изъязвлений [54,55].

Следует добавить, что на момент выхода документа ЕМА еще не были обнародованы данные о частоте изъязвлений ЖКТ в РКИ IONA. Они появились только в 2016 г. [56], спустя 14 лет после опубликования основных результатов исследования [3]. Оказалось, что применение никорандила сопровождалось в РКИ IONA выраженным и статистически значимым увеличением риска изъязвлений ЖКТ (табл. 4), что подтвердило причинно-следственную связь между приемом препарата и развитием данного осложнения [56].

**Таблица 4. Изъязвления ЖКТ, зарегистрированные в РКИ IONA**

Показатели	Никорандил (n = 2565)	Плацебо (n = 2561)	ОР (95%-й ДИ)	p
Изъязвления во рту (oral ulceration)	5 (0,2%)	0 (0,0%)	–	0,074
Проктит и ректальное кровотечение	15 (0,6%)	3 (0,1%)	4,99 (1,45-17,22)	0,010
Дивертикулярная болезнь и дивертикулит	14 (0,6%)	3 (0,1%)	4,66 (1,34-16,19)	0,015
Итого	34 (1,3%)	6 (0,2%)	5,66 (2,38-13,45)	<0,001

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. Адаптировано из [38, 56].

В отличие от инструкций к европейским препаратам никорандила, инструкция к отечественному препарату Коронель, переименованному с 2012 г. в Кординик, уже с момента регистрации в 2009 г. включала только показания к его применению для симптоматического лечения, но не для снижения риска развития ОКС: 1) купирование приступов стенокардии; 2) профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами), а также в качестве монотерапии в случаях противопоказаний или непереносимости ББ или БКК [57]. Наряду с этим в первые годы после регистрации препарата в отечественных периодических изданиях иногда появлялись статьи, содержащие оценку результатов РКИ IONA, близкую к той, что впоследствии была дана в документе ЕМА 2015 г. Например, в двух работах, опубликованных в 2013 г., краткое описание результатов исследования сопровождалось следующим заключением:

«Необходимо подчеркнуть, что снижение частоты развития неблагоприятных исходов было в основном обусловлено менее высокой частотой развития менее тяжелых осложнений ИБС, но не смертностью или частотой развития ИМ, так что для более определенной оценки влияния терапии никорандилом на прогноз требуются дополнительные исследования» [24,25].

Вместе с тем, в отечественных статьях, опубликованных после 2015 г., аналогичные комментарии уже не встречаются, и поэтому приведенные в них результаты РКИ IONA могут восприниматься читателем как бесспорное доказательство способности никорандила улучшать прогноз больных со стабильной стенокардией.

Весьма скудно представлены в отечественной литературе и сведения об ulcerогенном действии никорандила [38]. При этом в течение 10 лет с момента регистрации в инструкции к препарату Коронель, а впоследствии в инструкции к препарату Кординик сообщалось лишь о том, что никорандил способен вызывать «стоматит (крайне редко)» [58]. Сравнительно полная информация об ulcerогенных эффектах никорандила, близкая к той, что была утверждена экспертами ЕМА в 2015 г., появилась в инструкции к препарату Кординик только с ноября 2019 г. [59]. Примечательно, что в августе 2019 г. в России зарегистрирован еще один препарат никорандила – Коревинте, в инструкции к которому, как и ранее в инструкциях к препаратам Коронель и Кординик, указано, что он может вызывать «стоматит (крайне редко)», но не приведено никаких иных сведений об ulcerогенном действии никорандила [60].

Не исключено, что перечисленные обстоятельства могли препятствовать формированию должной настороженности у отечественных врачей, и именно этим объясняется тот факт, что с 2009 г. в отечественной литературе не описано, а в наблюдательных исследованиях, даже таких сравнительно крупных и продолжительных, как НИКЕЯ, не выявлено ни одного случая изъязвлений, вызванных приемом никорандила [41]. В пользу данного предположения свидетельствует пример Японии, в которой никорандил внедрен в практику с 1984 г. [56]. Несмотря на широкое использование и 6-летнее

пострегистрационное наблюдательное исследование, охватившее около 15 тысяч пациентов, принимавших никорандил, его способность вызывать изъязвления оставалась незамеченной [61]. Лишь после того, как в конце 90-х годов в европейских странах были описаны первые случаи никорандил-индуцированных язв с локализацией в полости рта и данный побочный эффект привлек всеобщее внимание, в Японии, начиная с 2001 г., одна за другой стали появляться публикации с описанием аналогичных наблюдений [62].

## Заключение

Результаты ряда краткосрочных РКИ больных стабильной стенокардией содержат противоречивую информацию о наличии или отсутствии у никорандила статистически значимых преимуществ перед плацебо по влиянию на показатели ПДФН как при его использовании в виде монотерапии, так и в комбинации с антиангинальными препаратами 1-й линии. Клинически важным обстоятельством является продемонстрированное в одном из этих исследований возможность развития толерантности к действию никорандила, возникающее уже в первые недели его приема. В долгосрочном РКИ IONA не обнаружено статистически значимых преимуществ никорандила перед плацебо по влиянию на ФК стенокардии при его использовании в составе комбинированной антиангинальной терапии. Способность никорандила снижать риск развития острых коронарных событий, установленная в РКИ IONA, требует подтверждения в исследовании с более твердой первичной конечной точкой и сопутствующей терапией, соответствующей современным подходам к ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами. В пострегистрационный период в зарубежных странах выявлены нередкие случаи изъязвлений различной локализации, ассоциированных с приемом никорандила, а способность препарата оказывать ulcerогенное действие на ЖКТ подтверждена и в РКИ IONA. Учитывая изложенное, соотношение польза/риск не позволяет рассматривать никорандил как антиангинальный препарат 1-й линии и требует от практического врача не характерной для других антиангинальных препаратов особой «ulcerогенной настороженности» при его применении в качестве препарата 2-й линии.

## Литература

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.

3. 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(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.
4. Малышева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила – препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами – у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2011; 83(9): 14-19.
5. Белоусов Ю.Б. Применение никорандила при сердечно-сосудистых заболеваниях и оптимизация схем его назначения. *Архив внутренней медицины* 2012; (1): 46-52. doi:10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52.
6. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца (новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2012 г.). *РМЖ* 2013; 21(4): 170-174.
7. Нифонтов Е.М., Андреев Я.В. Применение открывателя АТФ-зависимых калиевых каналов никорандила для лечения ишемической болезни сердца. *Российский семейный врач* 2014; 18(3): 18-22.
8. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2015; 55(2): 10-15.
9. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л., и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник* 2015; 10(3): 3-33.
10. Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., Красницкий В.Б., Лебедева Е.В., Лямина Н.П. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал* 2015; (1): 6-52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
11. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией. *Кардиология* 2016; 56(11): 12-17. doi: 10.18565/cardio.2016.11.12-17.
12. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. *Consilium Medicum* 2017; 19(1): 30-35.
13. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. *Поликлиника* 2018; (5): 49-54.
14. Ханаи Ю., Мита М., Хисинума С., Сёдзи М. Систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности никорандила при непродолжительном лечении стабильной стенокардии в сравнении с  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов. *Врач* 2019; 30(2): 60-67.
15. Сравнительный анализ эффективности и безопасности никорандила при лечении пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с терапией  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами пролонгированного действия и блокаторами медленных кальциевых каналов (реферат). *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019; 3(6): 24-30.
16. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., Coltart J., Griffith M., Maltz M.B., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63(21): 66J-70J. doi: 10.1016/0002-9149(89)90208-7.
17. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A., Raftery E.B. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66(7): 679-682. doi: 10.1016/0002-9149(90)91129-t.
18. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., Bux J.J., Henneman J.A., Kerker J.P., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S59-S66. PMID: 1282178.



19. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 119-123. doi: 10.1007/BF00878320.
20. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedbäck B., Höglund C., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S67-S73. doi: 10.1097/00005344-199206203-00012.
21. Guermonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl B): 30-34. doi: 10.1093/eurheartj/14.suppl\_b.30.
22. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S74-S81. doi: 10.1097/00005344-199206203-00013.
23. Thadani U., Strauss W., Glasser S.P., Frishman W., Burger A.J., Locker P.K., et al. Evaluation of antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil: results of a multicenter study. Abstracts of original contributions: 43rd Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2 Suppl 1): 276A. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80315-8.
24. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Роль альтернативных подходов к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2013; (11): 84-89.
25. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Современные подходы к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит* 2013; 2(21): 15-20.
26. Goldschmidt M., Landzberg B.R., Frishman W.H. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 559-572. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
27. Rajaratnam R., Brieger D.B., Hawkins R., Freedman S.B. Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83(7): 1120-1124. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00025-9.
28. Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(4): 186-187. doi: 10.1038/ncpcardio0159.
29. Chaitman B.R., Sano J. Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30(2 Suppl I): I25-I30. doi:10.1002/clc.20050.
30. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77(3): 265-284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.
31. Rousan T.A., Thadani U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 18-22. doi: 10.15420/ecr.2018.26.1.
32. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-1955. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
33. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Ambrosio G., Kallistratos M.S., Lopez-Sendon J., Dechend R., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445-453. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.150.
34. Tarkin J.M., Kaski J.C. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.

35. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. 2006. Available at: [https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines\\_Angina\\_FT\\_2006.pdf](https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines_Angina_FT_2006.pdf). Accessed: 09/30/2020.
36. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
37. Fala L. Corlanor (Ivabradine), First HCN channel blocker, FDA approved for the treatment of patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 9 (Spec Feature): 56-59. PMID:27668045.
38. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., Березина Е.И., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Отражение зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. *Медицина* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
39. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8(3): 457-462. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462.
40. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архивъ внутренней медицины* 2014; (2): 33-40. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-33-40.
41. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019; 15(5): 641-648. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
42. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 837-848. doi: 10.1177/2047487314533217.
43. Карпов Ю.А. Антиангинальная терапия: эволюция подходов в новых европейских рекомендациях. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2019; (4): 39-48. doi: 10.24411/2076-4189-2019-12173.
44. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии  $\beta$ -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2016; 56(10): 30-34. doi: 10.18565/cardio.2016.10.30-34.
45. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР. *Российский кардиологический журнал* 2017; (3): 97-103. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-97-103.
46. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Акимова А.В., Воронина В.П., Лерман О.В. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. *Российский кардиологический журнал* 2017; (9): 75-82. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82.
47. Минушкина Л. Антиангинальная терапия больных со стабильной стенокардией. *Врач* 2017; (5): 25-29.
48. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л., Аверьянова О., Романчиков А. Эффективность никорандила в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Врач* 2017; (12): 23-27.

49. Гостищев Р., Соболева Г., Самко А., Осиев А. Фармакологическое прекондиционирование. В фокусе – никорандил. *Врач* 2018; (8): 75-81.
50. Макаровская М.В., Рязанов А.С., Кудрявцев А.А., Капитонов К.И. Влияние никорандила на качество жизни и течение заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum* 2018; 20(10): 47-52. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.10.47-52.
51. Ramrakha P., Hill J. Oxford handbook of cardiology. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2012.
52. Ikorel (nicorandil) 10mg and 20mg tablets. Summary of product characteristics. Marketing authorisation holder: Sanofi-Aventis. Date of first authorisation / renewal of authorisation: 24 February 2009. Date of (partial) revision of text: 15 April 2011. Available at: [http://products.sanofi.co.uk/ikorel\\_SPC.pdf](http://products.sanofi.co.uk/ikorel_SPC.pdf). Accessed: 09/30/2020.
53. IONA Study Group. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001; 85(6): E9. doi: 10.1136/heart.85.6.e9.
54. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf). Accessed: 09/30/2020.
55. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Summary of product characteristics, labelling and package leaflet. Last updated: 30/06/2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-annex-iii\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-annex-iii_en.pdf). Accessed: 09/30/2020.
56. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016; 33(3): 320-344. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9.
57. Лупанов В.П. Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача* 2011; (8): 44-48.
58. Петрова Е.Д., Платонова М.Д., Бельдиев С.Н., Егорова И.В. Описание ulcerогенных эффектов никорандила в европейской и отечественной инструкциях по медицинскому применению препарата. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Тверь, 22 сентября 2018 г.). Тверь, 2019. С. 314-317.
59. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кординик (никорандил). Дата переоформления регистрационного удостоверения – 29.11.2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 30.09.2020).
60. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коревинте (никорандил). Дата государственной регистрации – 08.08.2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 30.09.2020).
61. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992; 44(4): 625-655. doi: 10.2165/00003495-199244040-00008.
62. Yamamoto K., Matsusue Y., Horita S., Minamiguchi M., Komatsu Y., Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(6): 754-759. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.031.

## Why Nicorandil is not Considered to be the First-line Antianginal Drug

**Bel'diev S. N.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Andreeva E. V.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Berezina E. I.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Egorova I. V.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Medvedeva I. V.**

*MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Platonov D. Yu.**

*MD, PhD, MPH, Head, Chair for Therapy and Cardiology*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Corresponding Author:** Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

**Conflict of interest.** Authors have no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

According to the results of several short-term randomized controlled trials (RCTs), nicorandil is not inferior in its antianginal efficacy to beta-blockers (BB), calcium channel blockers (CCB) and long-acting nitrates (LAN). At the same time, in some short-term RCTs, as well as in the long-term RCT IONA (2002), it was shown that antianginal efficacy of nicorandil as monotherapy or in combination with other antianginal drugs did not differ from placebo. Ability of nicorandil to reduce the risk of adverse cardiovascular events, demonstrated in the RCT IONA, requires confirmation in a long-term trial with a stronger primary endpoint and concomitant treatment that would meet the current guidelines for the management of patients with chronic coronary syndromes. In this regard, and also taking into account the proven ability of nicorandil to cause gastrointestinal ulcerations, European experts currently consider nicorandil as a drug that is inferior in priority of choice to the first-line antianginal drugs (BB, CCB) and, in some cases, to the second-line drugs (LAN, ivabradine, ranolazine, trimetazidine).

**Keywords:** nicorandil, stable angina, efficacy, safety

### References

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
3. 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(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.

4. Malysheva A.M., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L. Primenenie nikorandila – preparata s dopolnitel'nymi kardioprotektivnymi svojstvami – u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca [Cardioprotective drug nicorandil in coronary heart disease]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]* 2011; 83(9): 14-19. (In Russ.).
5. Belousov Yu.B. Primenenie nikorandila pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah i optimizacija shem ego naznachenija [The use of nicorandil in cardiovascular diseases and the optimization of schemes of its administration]. *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2012; (1): 46-52. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52. (In Russ.).
6. Lupanov V.P. Sovremennoe medikamentoznoe lechenie stabil'noj ishemicheskoy bolezni serdca (novye amerikanskije rekomendacii po diagnostike i lecheniju stabil'noj ishemicheskoy bolezni serdca, 2012 g.) [Modern drug treatment of stable ischemic heart disease (new American guideline for the diagnosis and treatment of stable ischemic heart disease, 2012)]. *RMZh [Russian Medical Journal]* 2013; 21(4): 170-174. (In Russ.).
7. Nifontov E.M., Andreev Ja.V. Primenenie otkryvatelja ATF-zavisimyh kalievych kanalov nikorandila dlja lechenija ishemicheskoy bolezni serdca [The application of ATP-sensitive potassium channels' opener nicorandil in treatment of coronary heart disease]. *Rossijskij semejnij vrach [Russian Family Doctor]* 2014; 18(3): 18-22. (In Russ.).
8. Sizova Zh.M., Kozlova N.V., Zakharova V.L., Shameeva E.S. Sravnitel'naja ocenka vlijanija izosorbida dinitrata, izosorbida-5-mononitrata i nikorandila na chastotu pristupov stenokardii i vazoregulirujushhuju funkciju jendotelija u bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca [Comparative assessment of effects of isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate and nicorandil on the frequency of angina attacks and vasoregulating endothelial function in patients with ischemic disease hearts]. *Kardiologija [Cardiology]* 2015; 55(2): 10-15. (In Russ.).
9. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L., et al. Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease]. *Kardiologicheskij vestnik [Cardiological Bulletin]* 2015; 10(3): 3-33. (In Russ.).
10. Bubnova M.G., Barbarash O.L., Doletsky A.A., Krasnitsky V.B., Lebedev E.V., Lyamina N.P., et al. Ostryj infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST jelektrokardiogrammy: reabilitacija i vtorichnaja profilaktika [Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2015; (1): 6-52. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52. (In Russ.).
11. Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. Ocenka vlijanija terapii nikorandilom na pokazateli kachestva zhizni i prognoza u bol'nyh stabil'noj stenokardiej [Assessment of the impact of nicorandil on the quality of life and prognosis indicators in patients with stable angina]. *Kardiologija [Cardiology]* 2016; 56(11): 12-17. doi: 10.18565/cardio.2016.11.12-17. (In Russ.).
12. Mazur N.A. Optimal'naja medikamentoznaja terapija bol'nyh so stenokardiej i ee vlijanie na smertnost' [Optimal drug therapy for patients with angina and its impact on mortality]. *Consilium Medicum* 2017; 19(1): 30-35. (In Russ.).
13. Vertkin A.L., Knorring G.Yu. Za ramkami invazivnoj kardiologii [Beyond the scope of invasive cardiology]. *Poliklinika [Polyclinic]* 2018; (5): 49-54. (In Russ.).
14. Hanai Y., Mita M., Hishinuma S., Shoji M. Sistemacheskij obzor i metaanaliz jeffektivnosti i bezopasnosti nikorandila pri neprodolzhitel'nom lechenii stabil'noj stenokardii v sravnenii s  $\beta$ -adrenoblokatorami, nitratami prolongirovannogo dejstvija i blokatorami medlennyh kal'cievyh kanalov [Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of  $\beta$ -blockers, nitrates and calcium antagonists]. *Vrach [The Doctor]* 2019; 30(2): 60-67. (In Russ.).
15. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti i bezopasnosti nikorandila pri lechenii pacientov so stabil'noj stenokardiej v sravnenii s terapijej  $\beta$ -adrenoblokatorami, nitratami prolongirovannogo dejstvija i blokatorami medlennyh kal'cievyh kanalov (referat) [Comparative analysis of nicorandil efficacy and safety in the treatment for patients with stable angina in comparison with therapy with  $\beta$ -blockers, long-acting nitrates, and slow calcium channels blockers (report)]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie [Russian Medical Journal. Medical Review]* 2019; 3(6): 24-30. (In Russ.).

16. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., Coltart J., Griffith M., Maltz M.B., et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63(21): 66J-70J. doi: 10.1016/0002-9149(89)90208-7.
17. Hughes L.O., Rose E.L., Lahiri A., Raftery E.B. Comparison of nicorandil and atenolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66(7): 679-682. doi: 10.1016/0002-9149(90)91129-t.
18. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., Bucx J.J., Henneman J.A., Kerker J.P., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S59-S66. PMID: 1282178.
19. Di Somma S., Liguori V., Petitto M., Carotenuto A., Bokor D., de Divitiis O., et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7(1): 119-123. doi: 10.1007/BF00878320.
20. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., Gudbrandsson T., Hedbäck B., Höglund C., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S67-S73. doi: 10.1097/00005344-199206203-00012.
21. Guermonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl B): 30-34. doi: 10.1093/eurheartj/14.suppl\_b.30.
22. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 3): S74-S81. doi: 10.1097/00005344-199206203-00013.
23. Thadani U., Strauss W., Glasser S.P., Frishman W., Burger A.J., Locker P.K., et al. Evaluation of antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil: results of a multicenter study. Abstracts of original contributions: 43rd Annual Scientific Session. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(2 Suppl 1): 276A. doi: 10.1016/S0735-1097(10)80315-8.
24. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. The role of alternative approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease. *Kardiologiya [Cardiology]* 2013; (11): 84-89. (In Russ.).
25. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. Sovremennye podhody k protivoischemicheskoy terapii u bol'nyh so stabil'nym techeniem ishemicheskoy bolezni serdca [The modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease]. *Meditsinskij alfavit [Medical Alphabet]* 2013; 2(21): 15-20. (In Russ.).
26. Goldschmidt M., Landzberg B.R., Frishman W.H. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol* 1996; 36(7): 559-572. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x.
27. Rajaratnam R., Brieger D.B., Hawkins R., Freedman S.B. Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83(7): 1120-1124. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00025-9.
28. Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(4): 186-187. doi: 10.1038/ncpcardio0159.
29. Chaitman B.R., Sano J. Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30(2 Suppl I): I25-I30. doi:10.1002/clc.20050.
30. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017; 77(3): 265-284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.



31. Rousan T.A., Thadani U. Stable angina medical therapy management guidelines: A critical review of guidelines from the European Society of Cardiology and National Institute for Health and Care Excellence. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 18-22. doi: 10.15420/ecr.2018.26.1.
32. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-1955. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
33. Manolis A.J., Poulimenos L.E., Ambrosio G., Kallistratos M.S., Lopez-Sendon J., Dechend R., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445-453. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.150.
34. Tarkin J.M., Kaski J.C. Nicorandil and long-acting nitrates: vasodilator therapies for the management of chronic stable angina pectoris. *Eur Cardiol* 2018; 13(1): 23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.
35. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. 2006. Available at: [https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines\\_Angina\\_FT\\_2006.pdf](https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2006/guidelines_Angina_FT_2006.pdf). Accessed: 09/30/2020.
36. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012; 126(25): e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0.
37. Fala L. Corlanor (Ivabradine), First HCN channel blocker, FDA approved for the treatment of patients with heart failure. *Am Health Drug Benefits* 2016; 9(Spec Feature): 56-59. PMID:27668045.
38. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Gavrilenko N.G., Berezina E.I., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Otrazhenie zarubezhnykh dannykh ob ul'cerogennom dejstvii nikorandila v otechestvennykh publikacijah 2009-2018 godov [The reflection of foreign data on nicorandil-induced ulcerations in Russian publications in 2009-2018 years]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(2): 40-58. doi:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58. (In Russ.).
39. Gilyarevskiy S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M. Problema vybora optimal'noj lekarstvennoj terapii u bol'nykh so stabil'nym techeniem ishemicheskoy bolezni serdca [The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2012; 8(3): 457-462. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462. (In Russ.).
40. Mikhin V.P. Citoprotekciya v kardiologii: dostignutye uspehi i perspektivy. Chast' 2 [Cytoprotection in cardiology: successes and prospects. Part 2]. *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2014; (2): 33-40. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-2-33-40. (In Russ.).
41. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Jefferektivnost', bezopasnost' i otdalennye ishody primenenija nikorandila u bol'nykh stabil'noj ishemicheskoy bolezni serdca po dannym randomizirovannogo i nabljudatel'nogo issledovanij [Efficacy, safety and long-term outcomes of nicorandil use in patients with stable ischemic heart disease according to the results of randomized and observational studies]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2019; 15(5): 641-648. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648. (In Russ.).
42. Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(7): 837-848. doi: 10.1177/2047487314533217.
43. Karpov Yu.A. Antianginal'naja terapija: jevoljucija podhodov v novykh evropejskikh rekomendacijah [Antianginal therapy: evolution of approaches in new European guidelines]. *Atmosfera. Novosti kardiologii [Atmosphere. Cardiology News]* 2019; (4): 39-48. doi:10.24411/2076-4189-2019-12173. (In Russ.).

44. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Sravnitel'naja ocenka antianginal'noj jeffektivnosti i bezopasnosti preparata nikorandil na fone bazisnoj terapii  $\beta$ -adrenoblokatorami u bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca so stabil'noj stenokardiej [Comparative assessment of antianginal efficacy and safety of nicorandil at the background of therapy with  $\beta$ -adrenoblockers in ischemic heart disease patients with stable angina]. *Kardiologija [Cardiology]* 2016; 56(10): 30-34. doi: 10.18565/cardio.2016.10.30-34. (In Russ.).
45. Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Ocenka antiischemicheskogo i antianginal'nogo jeffektov nikorandila s pomoshh'ju nagruzochnyh testov na tredmyle v ramkah issledovaniya KVAZAR [Assessment of antiischemic and antianginal effects of nicorandil by treadmill test, under the framework of KVAZAR study]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2017; (3): 97-103. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-97-103. (In Russ.).
46. Martsevich S.Yu., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Akimova A.V., Voronina V.P., Lerman O.V., et al. Nabljudatel'noe mnogocentrovoe issledovanie primeneniya nikorandila u bol'nyh stabil'noj ishemicheskoy bolezni serdca s vysokim serdechno-sosudistym riskom (NIKEJa): dizajn, pervye rezul'taty [Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): design and first results]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2017; (9): 75-82. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82. (In Russ.).
47. Minushkina L. Antianginal'naja terapija bol'nyh so stabil'noj stenokardiej [Antianginal therapy in patients with stable angina]. *Vrach [The Doctor]* 2017; (5): 25-29. (In Russ.).
48. Potupchik T., Veselova O., Evert L., Averyanova O., Romanchikov A. Jeffektivnost' nikorandila v lechenii bol'nyh ishemicheskoy bolezni serdca [Efficacy of nicorandil in the treatment of patients with coronary heart disease]. *Vrach [The Doctor]* 2017; (12): 23-27. (In Russ.).
49. Gostishchev R., Soboleva G., Samko A., Osiev A. Farmakologicheskoe pre kondicionirovanie. V fokuse – nikorandil [Pharmacological preconditioning. Focus on nicorandil]. *Vrach [The Doctor]* 2018; (8): 75-81. (In Russ.).
50. Makarovskaya M.V., Ryazanov A.S., Kudryavtsev A.A., Kapitonov K.I. Vlijanie nikorandila na kachestvo zhizni i techenie zabolevaniya u pacientov s serdechnoj nedostatochnost'ju pri ishemicheskoy bolezni serdca [Effect of nicorandil on the quality of life and course of the disease in patients with heart failure in ischemic heart disease]. *Consilium Medicum* 2018; 20(10): 47-52. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.10.47-52. (In Russ.).
51. Ramrakha P., Hill J. Oxford handbook of cardiology. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2012.
52. Ikorel (nicorandil) 10mg and 20mg tablets. Summary of product characteristics. Marketing authorisation holder: Sanofi-Aventis. Date of first authorisation / renewal of authorisation: 24 February 2009. Date of (partial) revision of text: 15 April 2011. Available at: [http://products.sanofi.co.uk/ikorel\\_SPC.pdf](http://products.sanofi.co.uk/ikorel_SPC.pdf). Accessed: 09/30/2020.
53. IONA Study Group. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. *Heart* 2001; 85(6): E9. doi: 10.1136/heart.85.6.e9.
54. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf). Accessed: 09/30/2020.
55. European Medicines Agency. Ikorel and Dancor (INN of the active substance: nicorandil). Assessment report. First published: 30/06/2015. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ikorel-dancor-article-30-referral-assessment-report_en.pdf). Accessed: 09/30/2020.
56. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016; 33(3): 320-344. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9.
57. Lupanov V.P. Primenenie nikorandila – aktivatora kalievych kanalov – v lechenii bol'nyh s ishemicheskoy bolezni serdca [The use of nicorandil – an activator of potassium channels – in the treatment of patients with

ischemic heart disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha [Directory of Polyclinic Doctor]* 2011; (8): 44-48. (In Russ).

58. Petrova E.D., Platonova M.D., Bel'diev S.N., Egorova I.V. Opisanie ul'cerogennyh effektov nikorandila v evropejskoj i otechestvennoj instrukcijah po medicinskomu primeneniju preparata [Description of nicorandil-induced ulceration in European and Russian instructions for the medical use of the drug]. *Molodezh' i medicinskaja nauka: stat'i VI Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (Tver', 22 sentjabrja 2018 g.)* [Youth and medical science: articles of VI Russian inter-university scientific and practical conference of young scientists with international participation (Tver, September 22, 2018)]. Tver', 2019. P. 314-317. (In Russ.).

59. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Kordinik (nikorandil). Data pereformlenija registracionnogo udostoverenija – 29.11.2019 [State Register of Medicines (Russian Federation). Instructions for medical use of the drug Kordinik (nicorandil). Date of registration certificate renewal – 11/29/2019]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 09/30/2020. (In Russ.).

60. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Korevinte (nikorandil). Data gosudarstvennoj registracii – 08.08.2019 [State Register of Medicines (Russian Federation). Instructions for medical use of the drug Korevinte (nicorandil). Date of state registration – 08/08/2019]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. Accessed: 09/30/2020. (In Russ.).

61. Frampton J., Buckley M.M., Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992; 44(4): 625-655. doi: 10.2165/00003495-199244040-00008.

62. Yamamoto K., Matsusue Y., Horita S., Minamiguchi M., Komatsu Y., Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112(6): 754-759. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.05.031.