

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИКОРАНДИЛА И МЕТОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Бочаров А.В.\*<sup>1,3</sup>, Груздева А.А.<sup>1</sup>, Попов Л.В.<sup>2</sup>, Митцьев А.К.<sup>3,4</sup>,  
 Лагуев М.Д.<sup>3</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2021\_16\_4\_82

<sup>1</sup> ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница  
 им. Королева Е.И., г. Кострома

<sup>2</sup> ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр  
 им. Н.И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ Республиканская клиническая больница Министерства  
 здравоохранения РСО-Алания, г. Владикавказ

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская  
 академия», г. Владикавказ

**Резюме.** Цель: оценить антиангинальную и гемодинамическую эффективность терапии никорандилом и метопрололом у больных со стенокардией при терминальном поражении коронарных артерий.

Методы: проведено сравнительное проспективное исследование эффективности и безопасности применения никорандила и метопролола при стенокардии, обусловленной терминальным поражением коронарных артерий, с участием 132 пациентов, случайным методом разделенных на две группы сравнения. В 1 группе пациенты (n = 55), получали никорандил (суточная доза 20 мг), во 2 группе пациенты (n = 77) получали метопролол (25 или 50 мг/сут). Группы не имели статистически значимых различий по клинико-демографическим показателям: по возрасту, степени артериальной гипертензии, функциональному классу ХСН, нарушения ритма сердца, по факторам риска. Все пациенты в обеих группах были женского пола.

Результаты: положительное гемодинамическое влияние отмечено в обеих группах, достоверное снижение ЧСС ( $5,3 \pm 4,5$  уд./мин,  $p = 0,036$ ) и систолического АД во 2 группе ( $\Delta 10,1 \pm 4,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,04$ ), диастолического АД в 1 группе ( $\Delta 4,1 \pm 0,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,047$ ). Сопоставимая антиангинальная эффективность в обеих группах (14,5% и 10,4%,  $p > 0,05$ ), безопасность терапии (29,1% случаев нежелательных явлений в 1 группе и 24,7% во 2,  $p = 0,83$ ) на фоне достаточно высокой приверженности (по шкале MMAS-8 в 1 группе  $7,2 \pm 0,9$  баллов, во 2-ой  $7,1 \pm 0,9$ ,  $p = 0,64$ )

Заключение: анализ клинической эффективности и безопасности никорандила и метопролола у пациентов со стенокардией при терминальном поражении коронарных артерий показал их сопоставимость с небольшой достоверной разницей по преимущественному влиянию на САД и ЧСС со стороны  $\beta$ -адреноблокаторов и ДАД со стороны никорандила.

**Ключевые слова:** никорандил, метопролол, эффективность терапии, клинически значимые приступы стенокардии.

### Обоснование

При лечении больных ИБС необходимо обеспечить оптимальный контроль факторов коронарного риска [1]. Особенностью микрососудистой формы ИБС является высокая вариабельность чувствительности симптомов к медикаментозной терапии, в связи с этим приходится экспериментальным путем подбирать различные комбинации антиангинальной терапии, прежде чем будет получен удовлетворяющий контроль имеющихся у пациента симптомов заболевания, что может потребовать существенных

### COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY OF NICORANDIL AND METOPROLOL IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR ANGINA

Bocharov A.V. \*<sup>1,3</sup>, Gruzdeva A.A.<sup>1</sup>, Popov L.V.<sup>2</sup>, Mittsiev A.K.<sup>3,4</sup>, Lagkuev M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev E.I., Kostroma

<sup>2</sup> Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

<sup>4</sup> North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

**Abstract.** Aims: to evaluate the antianginal and hemodynamic efficacy of nicorandil and metoprolol therapy in patients with microvascular angina.

Materials and methods: a comparative prospective study of the efficacy and safety of nicorandil and metoprolol in microvascular angina was carried out with the participation of 132 patients, randomly divided into two comparison groups. Patients in group 1 (n = 55) received nicorandil (daily dose 20 mg), in group 2 patients (n = 77) received metoprolol (25 or 50 mg / day). The groups did not have statistically significant differences in terms of clinical and demographic indicators.

Results: A positive hemodynamic effect was noted in both groups, a significant decrease in heart rate ( $5.3 \pm 4.5$  beats / min,  $p = 0.036$ ) and systolic blood pressure in group 2 ( $\Delta 10.1 \pm 4.2$  mm Hg,  $p = 0.04$ ), diastolic blood pressure in group 1 ( $\Delta DBP 5.1 \pm 0.9$  mm Hg,  $p = 0.047$ ). Comparable antianginal efficacy in both groups (14.5% and 10.4%,  $p > 0.05$ ), therapy safety (29.1% of cases of adverse events in group 1 and 24.7% in 2,  $p = 0.83$ ) against the background of a sufficiently high adherence (according to the MMAS-8 scale,  $7.2 \pm 0.9$  points in group 1,  $7.1 \pm 0.9$  in group 2,  $p = 0.64$ ).

Conclusions: analysis of the clinical efficacy and safety of nicorandil and metoprolol in patients with microvascular angina pectoris showed their comparability with minor features.

**Keywords:** nicorandil, metoprolol, efficacy of therapy, clinically significant attacks of angina.

временных затрат. Имеются противоречивые литературные данные о прогнозе пациентов со стенокардией на фоне непораженных крупных коронарных артерий. Ранее считалось это относительно доброкачественным состоянием, но при появлении свыше 20 лет опыта наблюдений за данной группой пациентов сделан вывод о снижении качества жизни и повышенном риске коронарных событий при сочетании с другими факторами риска [2; 3].

В настоящее время имеется дефицит клинических исследований, посвященных изучению проблемы

\* e-mail: bocharovav@mail.ru

микрососудистой стенокардии, что затрудняет давать рекомендации по повышению эффективности лечения этой большой группы пациентов [4–6].  $\beta$ -адреноблокаторы — разнородная группа препаратов, имеющая в своем составе множество лекарственных форм. Препараты этой группы имеют существенные различия между собой, что обуславливает их клинические эффекты и широкий спектр применения не только в кардиологии. В соответствии с этим, Российским и Европейским кардиологическим обществом, рекомендовано применять разные  $\beta$ -адреноблокаторы в разных клинических ситуациях. Метопролол —  $\beta$ -адреноблокатор, имеющий наибольшую доказательную базу по своему антиишемическому эффекту. В ряде исследований отмечен потенциальный эффект никорандила в лечении пациентов с микрососудистой стенокардией, но данные о его эффективности при этом синдроме ограничены и требуются дальнейшие исследования.

Сравнить эффективность комбинированной терапии с акцентом на разные механизмы развития данной патологии представляет клинический интерес и практическую значимость.

### Цель исследования

Оценить антиангинальную и гемодинамическую эффективность терапии никорандилом и метопрололом у больных с микрососудистой стенокардией при терминальном ПОРАЖЕНИИ коронарных артерий.

### Материалы и методы

Проведено сравнительное проспективное исследование эффективности и безопасности применения никорандила и метопролола при микрососудистой стенокардии с участием 132 пациентов, случайным методом разделенных на две группы сравнения.

Дизайн исследования. Пациентам, поступившим в региональный сосудистый центр с ОКС проводилась коронароангиография. После верификации диагноза микроваскулярной стенокардии (отсутствие поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии, с негативным ацетилхолин-провокационным тестом) заполнялось информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №3 от 15.01.2018).

Критерии включения: верифицированный диагноз микроциркуляторной стенокардии, а именно: клиническая картина стенокардии, подтвержденная изменениями на ЭКГ при непораженных коронарных артериях по данным коронароангиографии (отсутствие поражения коронарного русла по данным селективной коронароангиографии, подтвержденный вазоспазм по данным коронароангиографии, вызвавший острый коронарный синдром без подъема сегмента ST).

Критерии исключения: ранее перенесенные острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кро-

вообращения, фибрилляция предсердий, онкологические заболевания, заболевания крови, ХОБЛ, бронхиальная астма, психические расстройства, сахарный диабет, наличие противопоказаний или отсутствие приверженности к назначаемым лекарственным препаратам, хроническая почечная недостаточность.

Случайным методом, с использованием генератора случайных числе на стороннем ресурсе, пациенты разделялись на две группы. Средний возраст пациентов в первой группе составил  $48,7 \pm 5,2$ , во второй  $49,2 \pm 5,0$  лет ( $p = 0,81$ ). Все пациенты в обеих группах были женского пола. Ранее не получавшие терапии по поводу ИБС, АГ. При выписке из стационара пациентам был выставлен диагноз микрососудистой стенокардии. Период проведения исследования 2018–2020 гг. Клиническая характеристика групп пациентов в начале исследования была следующей (табл. 1).

Все пациенты страдали артериальной гипертензией, преимущественно 1 степени, 1 стадии ХСН, нарушения ритма в форме экстрасистолии имели место в трети случаев в обеих группах.

Пациенты были сопоставимы по факторам риска (табл. 2). В обеих группах индекс массы тела соответствовал ожирению 1 степени, умеренно повышенный уровень холестерина общего и липопротеидов низкой плотности. Равнозначное количество курящих пациентов было в обеих группах.

В 1 группе пациенты ( $n = 55$ ) получали никорандил первоначально в дозе 10 мг в 1-2 приема, с последующим титрованием до 20 мг/сутки. Во второй группе пациенты ( $n = 77$ ) получали метопролол тартрат ( $n = 41$ ) в дозе 50 мг/сутки в 2 приема или метопролол сукцинат ( $n = 36$ ) 25 мг 1 сутки в день с последующим титрованием дозы до 100 мг и 50 мг, соответственно. Фармакотерапия

Табл. 1. Клиническая характеристика групп пациентов

Сопутствующее состояние	1 группа (n = 55)		2 группа (n = 77)		p
	Кол-во человек	%	Кол-во человек	%	
1 степень артериальной гипертензии	31	56,4	42	54,5	0,87
2 степень артериальной гипертензии	24	43,6	35	45,5	0,88
1 функциональный класс хронической сердечной недостаточности	36	65,5	52	67,5	0,86
2 функциональный класс хронической сердечной недостаточности	19	34,5	25	32,5	0,86
Экстрасистолия	21	38,2	25	32,5	0,81

Табл. 2. Факторы риска в исследуемых группах пациентов

Показатель	1 группа n = 55	2 группа n = 77	p
Индекс массы тела	$27,8 \pm 2,9$	$27,4 \pm 3,6$	0,89
Общий холестерин	$5,7 \pm 1,5$	$5,8 \pm 1,1$	0,78
Липопротеиды низкой плотности	$3,1 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,7$	0,84
Курение, n (%)	11 (20,0)	15 (19,5)	0,88

Табл. 3. Фармакотерапия основного и фонового заболевания

Препарат	1 группа n = 55		2 группа n = 77		p
	N (%)	Средняя доза (мг)	N (%)	Средняя доза (мг)	
Аспирин	55 (100,0)	97,3±11,5	77 (100,0)	97,4±11,2	0,99
Аторвастатин	55 (100,0)	20,9±4,9	77 (100,0)	20,3±4,6	0,98
Амлодипин	55 (100,0)	8,6±2,4	77 (100,0)	8,4±2,6	1,0
Метопролол тартрат	0	0	41 (53,2)	99,4±20,5	0,0
Метопролол сукцинат	0	0	36 (46,8)	47,9±13,8	0,0
Никорандил	55 (100,0)	21,3±7,7	0	0	0,0
Эналаприл	2 (3,6)	17,5±3,5	4 (5,2%)	16,3±4,8	0,88
Лозартан	5 (9,1)	80,0±27,4	6 (7,8%)	79,2±33,2	0,89
Будесонид+формотерол	1 (1,8%)		2 (2,6%)		0,86
Ингибиторы протонной помпы	2 (3,6%)	20,0±0,0	1 (1,3%)	20,0±0,0	0,78

основного и фонового заболевания соответствовала рекомендуемому (табл. 3).

100% пациентов в течение года получали дезагрегантную терапию (аспирин), статины (аторвастатин), блокатор кальциевых каналов (амлодипин) в сопоставимых дозах. 12,7% пациентов в первой группе и 13,0% во второй группе получали иАПФ (эналаприл) или сартаны (лозартан) в сопоставимых дозах.

Сопутствующая терапия в обеих группах существенно не различалась. 3 пациента (1 в первой и 2 во второй группах) имели бронхолегочное заболевание по поводу которого принимали  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия+ингаляционный глюкокортикостероид (будесонид+формотерол), 1 пациент периодически в течение периода наблюдения получал нестероидные противовоспалительные средства по поводу остеоартроза, 1 пациент получал метформин из группы бигуанидов по поводу ожирения, 11 пациентов получали курсы в течение года гастропрепараты (ферменты, спазмолитики), 3 человека эпизодически в течение периода наблюдения получали ингибиторы протонной помпы по поводу гастрита.

Все пациенты наблюдались врачом-кардиологом раз в три месяца, вели дневники самоконтроля, ежемесячно осуществлялись контрольные телефонные звонки. В стационаре при наборе и через год на амбулаторном этапе проводилось суточное мониторирование артериального давления. Проводилась оценка ЧСС, среднеинтегрального АД. Оценка приступов стенокардии проводилась по частоте вызовов СМП и госпитализаций по поводу ангинозных симптомов.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и медицинские вмешательства. Исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации, одобрено на заседании локального этического комитета.

## Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 13.3 (TIBCO Software Inc., 2017). Результаты представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей при асимметричном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При сравнении количественных данных применяли критерий U Манна–Уитни. Для сопоставления качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ -квadrat с поправкой Йейтса. Данные по комбинированной первичной конечной точке представлены в виде отношения рисков с 95,0% доверительным интервалом. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В ходе исследования проведена оценка гемодинамических параметров и ангинозных приступов.

При поступлении в стационар и первоначальном суточном мониторировании САД, средние значения в обеих группах были сопоставимы: 151,5±6,3 мм рт. ст. и 151,8±5,4 мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,97$ . По истечению периода наблюдения средние значения САД составили 141,6±5,1 мм рт. ст. и 140,8±4,7 мм рт. ст.,  $p = 0,95$ . Статистически значимое снижение САД за 12 месяцев терапии отмечалось во 2 группе:  $\Delta$  САД 10,1±4,2 мм рт. ст.,  $p = 0,04$ . Динамика диастолического давления в первой группе была: 81,5±4,1 мм рт. ст. изначально, 79,2±5,3 мм рт. ст. на фоне терапии,  $\Delta$  ДАД 5,1±0,9 мм рт. ст.,  $p = 0,047$  для всех значений. Во второй группе: 82,8±4,9, 78,3±4,5, 5,2±1,1 мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,057$ . Динамика ЧСС представлена следующим образом. При поступлении: в первой группе 75,3±7,4 уд./мин, во второй 74,2±8,3 уд./мин,  $p = 0,69$ . Через 12 месяцев терапии: в первой группе 68,1±9,1 уд./мин, во второй 66,8±8,9 уд./мин,  $\Delta$  ЧСС за время наблюдения в первой группе 4,9±1,9 уд./мин,  $p = 0,068$ , во второй 5,3±4,5 уд./мин,  $p = 0,036$ . Таким образом, отмечается достоверное снижение систолического АД во второй группе и ЧСС в обеих группах.

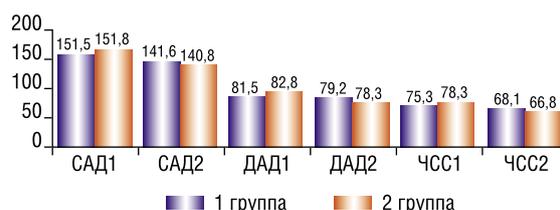


Рис. 1. Динамика показателей гемодинамики до начала терапии и через 12 месяцев. Примечание: САД1/ДАД1 — систолическое/диастолическое артериальное давление до начала терапии, САД2/ДАД2 — систолическое/диастолическое артериальное давление через 12 месяцев, ЧСС1 — частота сердечных сокращений до начала терапии, ЧСС2 — частота сердечных сокращений через 12 месяцев.

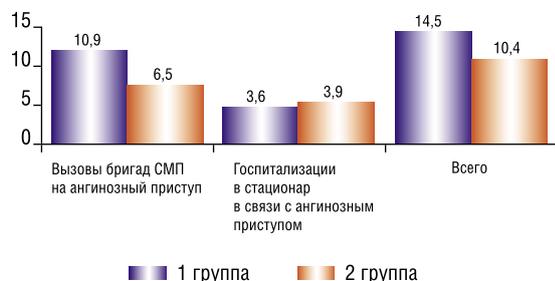


Рис. 2. Значимые приступы стенокардии, требующие вызова бригады скорой помощи или госпитализации в стационар.

Оценивались «мягкие» коечные точки: вызовы бригады скорой помощи и число госпитализаций в течение года, связанных с ангинозными приступами (Рис. 2). В первой группе за период наблюдения было зарегистрировано 6 случаев (10,9%) выраженных ангинозных приступов, требующих вызова бригады скорой помощи и 5 случаев (6,5%) во второй группе ( $p = 0,84$ , ОР 0,58, 95% ДИ [0,54; 5,23]). 2 случая (3,6%) госпитализации по этому поводу в первой и 3 случая (3,9%) во второй группе ( $p = 0,70$ , ОР 0,93, 95% ДИ [0,16; 5,4]). Всего значимых событий (ангинозных приступов, требующих вызова бригады скорой помощи и госпитализации в стационар по этому поводу) отмечено 8 случаев (14,5%) в первой и 8 случаев (10,4%) во второй группах,  $p = 0,82$ . Первичные конечные точки не оценивались в связи с ограниченностью выборки и временем наблюдения. За период исследования погибли 2 пациента: внезапная смерть и дорожно-транспортное происшествие.

Нежелательные реакции на фоне терапии отмечались в 29,1% случаев в первой и 24,7% во второй группе, без достоверной разницы ( $p = 0,83$ ). Возникшие нежелательные явления были не резко выражены и в ряде случаев требовали только снижения дозы препаратов. Значимых побочных реакций, требующих отмены терапии или медикаментозной коррекции, не наблюдалось.

Для оценки комплаенса была проведена оценка приверженности терапии по шкале MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale). В первой группе средний балл составил  $7,2 \pm 0,9$ , во второй  $7,1 \pm 0,9$ ,  $p = 0,64$ . Таким образом, пациенты обеих групп имели высокий комплаенс и были сопоставимы.

Табл. 4. Оценка нежелательных явлений

Нежелательное явление	1 группа	2 группа	p
Гиперемия	3 (5,5%)	2 (2,6%)	0,70
Кашель	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,82
Головная боль	6 (10,9%)	6 (7,8%)	0,79
Периферические отеки	3 (5,5%)	4 (5,2%)	0,98
Диспепсия	4 (7,3%)	6 (7,8%)	0,97
Всего	16 (29,1%)	19 (24,7%)	0,83

## Обсуждение

В настоящее время в клинических рекомендациях особо выделена микрососудистая стенокардия, в группе риска которой находятся женщины со стабильной стенокардией, специфическими изменениями на ЭКГ и ангиографически нормальными или малоизмененными коронарными артериями, что и нашло подтверждение в нашем исследовании. Как правило, дебют заболевания, согласно литературным данным, проявляется в перименопаузе или менопаузе, между 40 и 50 годами [2; 4; 5; 7]. Согласно полученных нами данных, этот возраст составил  $48,7 \pm 5,2$  лет в первой и во второй  $49,2 \pm 5,0$  лет группах, соответственно. Выявленные факторы риска, указывают на типичные модификации: ожирение 1 степени (ИМТ  $27,8 \pm 2,9$  и  $27,4 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно,  $p = 0,89$ ), умеренно повышенный уровень холестерина общего ( $5,7 \pm 1,5$  и  $5,8 \pm 1,1$ , соответственно,  $p = 0,78$ ) и липопротеидов низкой плотности ( $3,1 \pm 0,8$  и  $3,0 \pm 0,7$ , соответственно,  $p = 0,84$ ), курение (20,0% и 19,5% в 1 и 2 группах, соответственно,  $p = 0,88$ ).

В патогенезе заболевания лежит микрососудистая дисфункция, реализованная, в том числе, через нервные и гуморальные механизмы [2]. С этим учетом, предлагается целый ряд препаратов, которые могут влиять на патогенетические моменты. Так, несмотря на отсутствие значимого атеросклеротического поражения, эффективны статины через реализацию их плеiotропных эффектов. Это подтверждается существенным улучшением потокзависимой вазодилатации и замедлением развития депрессии сегмента ST на ЭКГ во время нагрузочного теста ( $p < 0,0001$ ) у пациентов с гиперхолестеринемией, стенокардией напряжения и неизменными коронарными артериями, на терапии симвастатином 20 мг/сут [6].

В соответствие с клиническими рекомендациями, терапия, направленная на устранение ишемических проявлений стенокардии, включает  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, пролонгированные нитраты, ингибитор If-каналов клеток синусового узла, цитопротективные препараты, ингибитор позднего тока ионов натрия и активатор калиевых каналов. Антиангинальное действие данных групп препаратов было доказано в контролируемых клинических исследованиях [1]. В связи с этим представляет интерес сравнительной оценки эффективности между собой  $\beta$ -адреноблокаторов и активатор калиевых каналов при микрососудистой стенокардии, отличной от типичной стенокардии напряжения невыраженностью атеросклеротического процесса. К тому же, антиангинальная эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов неустойчивая и колеблется от 19,0% до 60,0%, что требует поиска дополнительных терапевтических вариантов [6]. По нашим данным, средние значения ЧСС были близки к целевым и снижение за период наблюдения около 5,0 мм рт. ст. в обеих группах. Однако, уровень артериального давления не достиг целевого: САД составили  $141,6 \pm 5,1$  мм рт. ст. и  $140,8 \pm 4,7$  мм рт. ст. в 1 и 2 группах, соответственно, на основании чего можно

сделать вывод о возможности дополнительной коррекции доз иАПФ/сартанов и амлодипина.

По литературным данным, повышенная активность внутриклеточного фермента Rho-киназы и повышение активности мембранного Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> канала обмена способствуют коронарному спазму. Механизм влияния Rho-киназы на развитие коронарноспазма частично связан с повышением содержания Ca<sup>2+</sup> внутри клетки. Повышение активности данного фермента служит одним из важных моментов запуска патологической вазоконстрикции, что необходимо учитывать в подборе фармакотерапии [8; 9]. В нашем исследовании все пациенты получали амлодипин в максимальной суточной дозе, что соответствует клиническим рекомендациям и учитывает данный механизм.

Другим интересным моментом представляется сравнение группы препаратов, обладающих антиишемической активностью за счет разных механизмов: β-адреноблокаторов, обладающих доказанным антиадренэргическим эффектом и нитратоподобного вещества — никорандила, обладающего способностью открывать калиевые каналы и повышать содержание внутриклеточного цГМФ, что и обусловило наш выбор в исследовании. Повышение активности мембранного Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> канала обмена, основного регулятора рН в клетке, является важным стимулятором аномальной вазореактивности. Никорандил способен устранить данную проблему, воздействуя таким образом на важное звено патогенеза. В тоже время, он не влияет на сократимость миокарда, в меньшей степени оказывает влияние на ЧСС — точки приложения действия β-адреноблокаторов [10–12].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, β-адреноблокаторы наряду с нитратами и антагонистами кальция относятся к антиангинальным средствам, способным уменьшить частоту, длительность и интенсивность приступов стенокардии [1; 13]. В кардиологии преимущество отдается селективным β-адреноблокаторам. Метопролола тартрат занимает четкие позиции в нише своей доказательной базы для фармакотерапии в кардиологии уже свыше 20 лет. За это время детально был изучен механизм антиангинального действия препарата за счет снижения системного артериального давления, ЧСС и сократимости миокарда. Как типичный представитель своего класса, метопролол удлиняет диастолу, тем самым улучшает кровоснабжение и усвоение кислорода ишемизированным миокардом, тем самым влияя на частоту и продолжительность приступов стенокардии. Так, в группе метопролола было лишь 10,4% клинически значимых приступов стенокардии за период наблюдения. Ряд исследований доказал, что противоишемические эффекты метопролола реализуются также через антигипертензивные свойства препарата. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа М. Law и соавторов [14]. Рекомендуемый целевой уровень АД для больных АГ и с ИБС — менее 140/90 мм рт. ст. [15; 16]. За счет длительного применения метопролола у пациентов с АГ происходит снижение давления опосредованно через

урежение ритма, постепенным снижением общего периферического сопротивления, уменьшение массы левого желудочка и тем самым, улучшению его диастолической функции. Этот механизм β-блокаторов особенно важен, так как частота встречаемости сочетания ИБС и АГ в популяции крайне высока, и колеблется от 67 до 80% по данным разных исследований (ПРЕМЬЕРА в 14 городах России на 14000 пациентах, регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [17]. В нашем исследовании все пациенты имели диагноз АГ.

В обеих группах пациентов достоверной разницы по уровню снижения АД за период наблюдения не выявлено. По данным литературы, никорандил снижает АД менее, чем на 10% [18], что находит отражение и в наших данных: систолическое АД снизилось на 6,5% и диастолическое на 2,8%.

Свою антиангинальную эффективность и безопасность у больных с ИБС никорандил проявил в ряде исследований: JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) у больных стабильной ИБС (длительность исследования 2,7 года, 5116 пациентов); OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) у пациентов с острым инфарктом миокарда с выполненным чрескожным коронарным вмешательством (длительность исследования 709 суток, 1846 человек); КВАЗАР (компания ПИК-ФАРМА, Россия), (длительность 6 недель, 120 пациентов); работы Н. Yamabe et al. с двухнедельным внутривенным введением никорандила у пациентов с микрососудистой стенокардией также доказало положительное влияние на перфузию. Согласно данным Марцевича С.Ю. с соавт. Никорандил оказывает клинически значимый вклад в дозе 10–20 мг дважды в день как эффективный и хорошо переносимый препарат второй линии в лечении пациентов со стенокардией напряжения [11; 12]. По нашим данным среднесуточная доза никорандила составляла 21,3±7,7 мг. Среднесуточная доза метопролола тартрата соответствовала как и в приводимых для сравнения работах.

## Заключение

Положительное гемодинамическое влияние отмечено в обеих группах, достоверное снижение систолического АД во второй группе — β-адреноблокаторов ( $\Delta 10,1 \pm 4,2$  мм рт. ст.,  $p = 0,04$ ), что находит подтверждение и в литературных данных [18, 19], диастолического АД в первой группе — никорандила ( $\Delta \text{ДАД } 5,1 \pm 0,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,047$ ), что вероятнее всего связано с вазодилатирующими свойствами препаратов в первой группе. В группе с применением β-адреноблокаторов было отмечено небольшое достоверное снижение ЧСС ( $5,3 \pm 4,5$  уд./мин,  $p = 0,036$ ). С учетом этих данных следует, что терапия β-адреноблокаторами, никорандилом, иАПФ/сартанами, амлодипином могла быть несколько усилена увеличением их дозы, тем самым, достигнув еще более высокого клинического эффекта.

Оценка антиангинальной эффективности по частоте развития значимых стенокардитических приступов,

требующих вызова бригады скорой помощи и госпитализации в стационар по этому поводу («мягкие» коечные точки) показало сопоставимый эффект от обеих схем терапии ( $p > 0,05$ ). Безопасность терапии также не имела достоверных различий (нежелательные реакции на фоне терапии отмечались в 29,1% случаев в первой и 24,7% во второй группе,  $p = 0,83$ ). Достоверность полученной информации подтверждается достаточно высокими баллами приверженности по шкале MMAS-8 (в первой группе  $7,2 \pm 0,9$  баллов, во второй  $7,1 \pm 0,9$ ,  $p = 0,64$ ).

Таким образом, анализ клинической эффективности и безопасности никорандила и метопролола у пациентов с микрососудистой стенокардией показал их сопоставимость.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stable ischemic heart disease. Clinical practice guidelines. Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_IBS.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf). Accessed Nov 30, 2020.
2. Соболева Г.Н., Федулов В.К., Самко А.Н. и др. Прогностическое значение дисфункции эндотелия коронарных и плечевой артерии, традиционных факторов риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с микрососудистой стенокардией // Российский кардиологический журнал. — 2017. — №22(3). — С.54-58 [Soboleva GN, Fedulov VK, Samko AN, et al. Prognostic value of endothelial dysfunction in coronary and brachial arteries, and common risk factors in development of cardiovascular complications in patients with microvascular angina. Russian Journal of Cardiology. 2017; 22(3): 54-58. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-54-58.
3. Tavella R, Cutri N, Tucker G, et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes. 2016; 1;2(2): 117-24. doi: 10/1093/ehjqcco/gcv034.
4. Lanza GA, De Vita A, Kaski JC. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics, pathogenesis and management. Journal of Interventional Cardiology. 2018; 13(3): 108-111. doi: 10.15420/icr.2018.15.2.
5. Соболева ГН, Гаман СА, Терновой СК. и др. Нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. Russian Electronic Journal of Radiology. — 2018. — №8(3). — С.273-278. [Soboleva GN, Gaman SA, Ternovoy SK, et al. Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed with adenosine triphosphate pharmacological test. REJR. 2018; 8(3): 273-8. (In Russ).] doi: 10.21569/2222-2018-8-3-273-278.
6. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения 2019 г. // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2018. — №4. — С.16-27. [Karpov YuA, Soboleva GN, Erpylova EA. Microvascular angina: diagnosis and treatment in 2019. Atmosphere. News of Cardiology. 2018; 4:16-27. (In Russ).]
7. Patel MB, Bui LP, Kirkeeide RL, Gould KL. Imaging microvascular dysfunction and mechanisms for female-male differences in CAD. JACC. Cardiovascular Imaging. 2016; 9(4): 465-82. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.02.003.
8. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. Артериальная Гипертензия. — 2017. — №23(5). — С.383-394. [Tarasova OS, Gainullina DK. Rho-kinase as a key participant in the regulation of vascular tone in health and in vascular disorders. Arterial hypertension. 2017; 23(5): 383-394. (In Russ).] doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394.
9. Shimokawa H., Satoh K. ATVB Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35(8): 1756-69. doi:10.1161/ATVANA.115.305353.
10. 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). — С.30-34. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD. Comparative evaluation of antianginal efficacy and safety of nicorandil on background of basic therapy with beta-blockers in patients with coronary heart disease with stable angina. Cardiology. 2016; 56(10): 30-34. (In Russ).]
11. 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. — №22(3). — С.97-103. [Voronina VP, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD. Assessment of antiischemic and antianginal effects of nicorandil by treadmill test, under the framework of KVAZAR study. Russian Journal of Cardiology. 2017; 22(3): 97-103. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-97-103.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — №12(6). — С.654-660. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Deev AD. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the KVAZAR study. Rational pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12(6): 654-660. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660.
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. Под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Хохлова. — М.: Видокс, 2017. [Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Issue XVIII. Chuchalin AG, Khokhlov AL, editors. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ).]
14. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ. 2009; 338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. J Hypertens. 2013; 31(7): 1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
16. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации [цитировано]. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). Ссылка активна на 30.11.2020. [Arterial hypertension in adults. Clinical practice guidelines [cited by Nov 11, 2020]. Available at: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf). Accessed Nov 30, 2020. (In Russ).]
17. Агафонова Г.А., Бабич А.Э., Туманова К.Р., Клименко А.А. Метопролол в фармакотерапии ишемической болезни сердца и сопутствующей патологии // Лечащий Врач. — 2017. [Agafonova GA, Babich AE, Tumanova KR, Klimentko AA. Metoprolol in the pharmacotherapy of ischemic heart disease and concomitant pathology. Attending Doctor. 2017. (In Russ).]
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Коронель. Доступно по: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routing-Guid=25239d2f-345b-4a72-beff-d6c7cba3ed03&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=25239d2f-345b-4a72-beff-d6c7cba3ed03&t=). Ссылка активна на 30.11.2020. [Instructions for the medical use of Coronel. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routing-Guid=25239d2f-345b-4a72-beff-d6c7cba3ed03&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=25239d2f-345b-4a72-beff-d6c7cba3ed03&t=). Accessed Nov 30, 2020. (In Russ).]