

Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований

Юлия Владимировна Лукина*, Наталья Петрова Кутишенко,
Сергей Юрьевич Марцевич

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Рабочая группа исследования «НИКЕЯ». Екатеринбург: Акулина Е.Н., Резник И.И.; Ижевск: Гребнев С.А., Ежов А.В., Шинкарева С.Е.; Краснодар: Кудряшов Е.А., Скибицкий А.В., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; Красноярск: Алтаев В.Д., Матюшин Г.В., Немик Д.Б., Питаев Р.Р., Самохвалов Е.В., Столбиков Ю.Ю.; Москва: Балашов И.С., Воронина В.П., Гайсенков О.В., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Захарова А.В., Зеленова Т.И., Колганова Е.В., Леонов А.С., Лерман О.В., Максимова М.А., Сладкова Т.А., Шестакова Г.Н.; Новосибирск: Куимов А.Д., Шуркевич А.А.; Омск: Гудилин В.А., Логинова Е.Н., Нечаева Г.И.; Орел: Журавлева Л.Л., Лобанова Г.Н., Лунева М.М., Митрошина Т.Н.; Оренбург: Кондратенко В.Ю., Либис Р.А.; Ростов-на-Дону: Дубищева Н.Ф., Калачева Н.М., Коломацкая О.Е., Ромадина Г.В., Скаржинская Н.С., Чесникова А.И., Чугунова И.Б.; Рязань: Добрынина Н.В., Николаева А.С., Трофимова Я.М., Якушин С.С.; Тула: Берберфиш Л.Д., Гомова Т.А., Горина Г.И., Дабига В.Г., Зубарева Л.А., Надежкина К.Н., Никитина В.Ф., Ренко И.Е., Соин И.А., Юнусова К.Н.

Никорандил – антиангинальный препарат, для которого в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) была подтверждена способность положительно влиять на прогноз у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Изучить, воспроизводятся ли результаты РКИ в условиях реальной клинической практики (РКП), представляется актуальной научно-практической задачей.

Цель. Сопоставить данные по эффективности и безопасности никорандила у больных стабильной ИБС по результатам наблюдательной программы (НП) НИКЕЯ (в условиях РКП) и РКИ IONA.

Материал и методы. В НП НИКЕЯ были включены 590 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения. Всем больным был рекомендован прием никорандила в дополнение к проводимой терапии ИБС. Через 21 мес после включения в исследование 524 больным был выполнен телефонный звонок. При телефонном контакте с больными или их родственниками определялся жизненный статус пациентов (по результатам опроса – 15 человек умерли, 509 – живы). Также определялись события, включенные в первичную комбинированную конечную точку: смерть от любых причин, новые случаи острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, внеплановые операции реваскуляризации миокарда, госпитализация по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, нестабильной стенокардии напряжения; информация о приеме никорандила и другой лекарственной терапии, отмечавшихся нежелательных явлениях медикаментозного лечения. Результаты РКИ были изложены в публикации рабочей группы исследования IONA в журнале Lancet в 2002 г. Был выполнен сравнительный анализ результатов эффективности применения никорандила в реальной практике (по результатам НП) и данных, полученных в РКИ: группы никорандила/плацебо в РКИ IONA сравнивались с группами приверженных/неприверженных к приему никорандила в НП НИКЕЯ.

Результаты. Сроки наблюдения в обоих исследованиях были близки, и составили в среднем $1,6 \pm 0,5$ года в РКИ IONA и $1,8 \pm 0,4$ года в НП НИКЕЯ. Средний возраст больных составил $67,0 \pm 8,0$ лет в РКИ IONA и $65,1 \pm 9,6$ лет в НП НИКЕЯ. У пациентов НП НИКЕЯ отмечалась более выраженная коморбидность (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет). Препараты, благоприятно влияющие на прогноз у больных ИБС, чаще назначались в НП НИКЕЯ ($p < 0,05$). Как в РКИ IONA, так и в НП НИКЕЯ была подтверждена антиангинальная эффективность никорандила – снижение функционального класса стенокардии. В НП НИКЕЯ при приеме никорандила было продемонстрировано урежение приступов стенокардии и уменьшение потребности в короткодействующих нитратах. Частота компонентов первичной комбинированной конечной точки была выше в РКИ IONA.

Заключение. По данным НП НИКЕЯ результаты применения никорандила в условиях РКП продемонстрировали эффективность и безопасность препарата, а также его благоприятное влияние на прогноз у пациентов со стабильной ИБС, доказанные в рамках РКИ IONA.

Ключевые слова: никорандил, наблюдательное исследование, рандомизированное клиническое исследование, стабильная стенокардия напряжения, эффективность, безопасность, сравнительный анализ.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по результатам рандомизированного и наблюдательного исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):641-648. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648

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

Yulia V. Lukina*, Natalia P. Kutishenko, Sergey Yu. Martsevich

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Working Group of the NIKEA Study. Yekaterinburg: Akulina E.N., Reznik I.I.; **Izhevsk:** Grebnev S.A., Yezhov A., Shinkareva S.E.; **Krasnodar:** Kudryashov E.A., Skibitsky A.V., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V.; **Krasnoyarsk:** Altayev V.D., Matyushin G.V., Nemik D.B., Pitaev R.R., Samokhvalov E.V., Stolbikov Yu.Yu.; **Moscow:** Balashov I.S., Voronina V.P., Gaisenk O.V., Dmitrieva N.A., Zagrebely A.V., Zakharova A.V., Zelenova T.I., Kolganova E.V., Leonov A.S., Lerman O.V., Maximova M.A., Sladkova T.A., Shestakova G.N.; **Novosibirsk:** Kuimov A.D., Shurkevich A.A.; **Omsk:** Goodilin V.A., Loginova E.N., Nechaeva G.I.; **Orel:** Zhuravleva L.L., Lobanova G.N., Luneva M.M., Mitroshina T.N.; **Orenburg:**

Kondratenko V.Yu., Libis R.A.; **Rostov-on-Don:** Dubishcheva N.F., Kalacheva N.M., Kolomatskaya O.E., Romadina G., Skarzhinskaya N.S., Chesnikova A.I., Chugunova I.B.; **Ryazan:** Dobrynina N.V., Nikolaev A.S., Trofimova Ya.M., Yakushin S.S.; **Tula:** Berberfish L.D., Gomova T.A., Gorina G.I., Dabizha V.G., Zubareva L.A., Nadezhkina K.N., Nikitina V.F., Renko I.E., Soin I.A., Yunusova K.N.

Background. Nicorandil is an antianginal drug for which, the ability to positively influence the prognosis of patients (pts) with stable ischemic heart disease (IHD) was confirmed in a randomized controlled trial (RCT) of IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina). To study whether the results of RCTs are reproduced in real clinical practice seems to be an actual scientific and practical task.

Aim. To compare the data on the effectiveness and safety of nicorandil in pts with stable IHD obtained in the NIKEA observational study (OS) and in the IONA randomized study.

Material and methods. 590 pts with IHD and stable angina pectoris were included in the OS NIKEA. All pts were recommended to take nicorandil in addition to the standard antiischemic therapy. 21 months after being included in the study, 524 pts received a phone call. During the telephone contact with pts or their relatives, the life status of pts was determined. According to these results of the survey data were obtained, that 15 people died and 509 pts were alive. The events included in the primary combined endpoint (PCEP) were also determined: death from all causes, new cases of acute myocardial infarction and acute cerebrovascular accident, unscheduled operations of myocardial revascularization, hospitalization for decompensation of chronic heart failure, atrial fibrillation, unstable angina, information on taking nicorandil and other drug therapy, adverse events of drug treatment have been reported. A comparative analysis of the results of the OS NIKEA and RCT IONA was carried out. The results of the IONA study were taken according to the publication in the Lancet 2002. A comparative analysis of the results of the effectiveness of nicorandil in real practice (according to the OS results) was performed with the data obtained in the RCT: the nicorandil/placebo groups in the RCT were compared with the adherent/non-adherent nicorandil groups in the OS.

Results. The follow-up duration in both studies was similar and averaged 1.6 ± 0.5 years at RCT IONA and 1.8 ± 0.4 years at NIKEA study. The average age of pts was 67.0 ± 8.0 years in RCT and 65.1 ± 9.6 years in OS. In pts of OS more pronounced comorbidity was noted (cardiovascular diseases, diabetes mellitus). Drugs that favorably affect the prognosis in pts with IHD were more often prescribed to NIKEA study pts ($p < 0.05$). In both RCTs and OS, the antianginal effectiveness of nicorandil was confirmed. According to the OS results, a reduction in the number of angina attacks and a decrease in the need for short-acting nitrates were demonstrated. The frequency of PCEP components was higher in RCT.

Conclusion. Long-term outcomes according to the NIKEA observational program for various components of the PCEP turned out to be similar to the results of RCT IONA. It is demonstrated the efficacy of nicorandil in real clinical practice.

Keywords: nicorandil, observational study, randomized clinical trial, stable angina, effectiveness, efficacy, safety, comparative analysis.

For citation: Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. 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. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):641-648. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 16.09.2019

Accepted / Принята в печать: 02.10.2019

На сегодняшний день лекарственная терапия является неотъемлемой и наиболее важной частью лечения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), в частности, с сердечно-сосудистыми. Благоприятное влияние целого ряда препаратов на прогноз у больных ХНИЗ подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ), занимающих первую ступень в иерархии доказательной медицины. Это – так называемые жизнесохраняющие препараты (life-saving drugs), назначение которых прописано в основных положениях современных клинических рекомендаций.

Тем не менее, исследователями разных стран было отмечено, что эффект от применения лекарственных препаратов, обладающих надежной доказательной базой, в условиях реальной клинической практики (РКП) (Real World Evidence, RWE), как правило,

меньше, и редко достигает выраженности, определенной в РКИ. В связи с этим фактом в англоязычной литературе были введены два термина: efficacy и effectiveness – обозначающие эффективность препарата в «идеальных» условиях РКИ и в РКП [1].

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 [2,3]. На вопрос, подтверждается ли выраженность эффектов никорандила, продемонстрированная в РКИ (efficacy), при длительном применении препарата у больных ИБС в условиях реальной клинической практики (effectiveness), помогают ответить результаты наблюдательных исследований (НИ) [4,5]. В российской наблюдательной программе (НП) НИКЕЯ изучалось влияние дополнительной те-

рапии никорандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию в рутинной клинической практике [6]. Целью работы было сопоставление результатов применения никорандила у больных стабильной ИБС по данным НП НИКЕЯ (effectiveness) и РКИ IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) (efficacy).

Материал и методы

В проспективную НП НИКЕЯ были включены 590 пациентов старше 18 лет, последовательно приходивших к лечащим врачам поликлиник по месту жительства, и не имевших противопоказаний к приему никорандила. У всех пациентов была ИБС, стабильная стенокардия напряжения. ИБС была подтверждена инструментальными методами диагностики; перенесенным документированным острым инфарктом миокарда (ОИМ) или операциями по реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство [ЧКВ], аортокоронарным шунтированием [АКШ]). К стандартной терапии ИБС всем пациентам было рекомендовано добавить никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) в дозе 20 мг/сут, которая затем могла титроваться до 40 мг/сут. Всего было выполнено три очных визита (визит включения В0, визит 1 и 3 месяц наблюдения, В1 и В3, соответственно) пациентов. Подробно дизайн исследования НИКЕЯ изложен в предыдущей публикации [6].

Через полтора года после визита В3 (и 21 мес после начала исследования, В0) происходил телефонный контакт, во время которого собиралась информация о статусе пациента, о произошедших за данный период сердечно-сосудистых событиях. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) включала смерть от всех причин, новые случаи ОИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), внеплановые операции реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, нестабильной стенокардии напряжения, информация о приеме никорандила и другой лекарственной терапии, отмечавшихся нежелательных явлениях (НЯ) медикаментозного лечения, а также о среднем числе приступов стенокардии в неделю и количестве применяемых препаратов короткодействующих нитратов (КДН). Кроме того, при телефонном контакте определялась приверженность пациента путем прямого вопроса (direct questioning) о приеме никорандила.

Телефонный звонок был выполнен 524 больным, при котором с больными или их родственниками определялся жизненный статус пациентов; по результатам опроса были получены сведения, что 15 человек умерли, а 509 – живы [7].

Данные по РКИ IONA представлены рабочей группой исследования в статье «Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial», опубликованной в журнале Lancet, 2002 г. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование никорандила IONA было включено 5126 пациентов больных стабильной стенокардией, из которых 2561 человек принимали никорандил, а остальные – плацебо. Был выполнен сравнительный анализ результатов эффективности применения никорандила в реальной практике (по результатам НП) с данными, полученными в РКИ: группы никорандила/плацебо в РКИ сравнивались с группами приверженных/неприверженных к приему никорандила в НП.

ПККТ в РКИ IONA включала смерть от ИБС, нефатальный ОИМ, внеплановую госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, что несколько отличалось от компонентов ПККТ в НП НИКЕЯ, поэтому для сравнительного анализа из исследования IONA были взяты показатели ОР для всех сердечно-сосудистых событий, включавших сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт, внеплановую (экстренную) госпитализацию по поводу транзиторной ишемической атаки, острого коронарного синдрома, что практически полностью соответствовало компонентам ПККТ исследования НИКЕЯ [2,3,7].

Для статистического анализа применялся пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Используются следующие критерии описательной статистики: количественные переменные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (в случае нормального распределения данных), в виде медианы и межквартильного размаха (при распределении, отличном от нормального); качественные переменные – в виде долей (процентов). Для определения отношения рисков (ОР) и доверительного интервала (ДИ) 95% наблюдаемых исходов, как и в РКИ IONA, в НП НИКЕЯ использовалась модель пропорциональных рисков Кокса (одна из разновидностей анализа выживаемости).

При помощи критериев Фишера и хи-квадрата Пирсона (в том числе, с поправкой Йетса) был выполнен сравнительный анализ исходных данных и отдаленных результатов РКИ IONA и наблюдательной программы НИКЕЯ.

Результаты

Сроки наблюдения в обоих исследованиях были близки, и составили в среднем $1,6 \pm 0,5$ года в РКИ IONA и $1,8 \pm 0,4$ года – в исследовании НИКЕЯ. Средний возраст больных составил 67 лет в РКИ и $65,1 \pm 9,6$ лет в НП.

Table 1. Baseline data in the IONA randomized clinical trial of and the NIKEA observational program

Таблица 1. Исходные данные в РКИ IONA и НП НИКЕЯ

Параметр	IONA* Подгруппа никорандила (n=2565)	НИКЕЯ (исходно) Всего (n=590)	p
Мужчины, n (%)	1962(76)	329(55,8)	<0,001
Возраст, лет	67,0±8,0	65,1±9,6	>0,05
СД, n (%)	197(8)	128(21,7)	<0,001
АГ, n (%)	1197(47)	564(95,6)	<0,001
Курящие, n (%)	417(16)	87(14,7)	0,4
ОИМ (анамнез), n (%)	1696(66)	374(63,4)	0,2
ЧКВ (анамнез), n (%)	360(14)	125(21,2)	<0,001
АКШ (анамнез), n (%)	572(22)	54(9,2)	<0,001
ОНМК (анамнез), n (%)	134(5)	22(3,7)	0,2
Периферический атеросклероз, n (%)	289(11)	175(29,7)	<0,001
ФК стенокардии напряжения			<0,001
I, n (%)	671(26)	26(4,4)	<0,001
II, n (%)	1605(63)	375(63,6)	0,7
III, n (%)	272(11)	189(32,0)	<0,001
IV, n (%)	17(<1)	0	0,1
*Адаптировано из [3]			
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное			
РКИ – рандомизированное клиническое исследование, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФК – функциональный класс			

Обращает на себя внимание факт, что у пациентов НП в 3 раза чаще был диагностирован сахарный диабет и атеросклероз периферических артерий, а артериальной гипертензией страдали более 95% больных. Следует подчеркнуть, что у больных в исследовании НИКЕЯ стенокардия напряжения III функционального класса (ФК) отмечалась в 3 раза чаще, чем у больных в исследовании IONA, и наоборот, стенокардия напряжения I ФК в 7 раз чаще была диагностирована у пациентов в РКИ. Частота документированного ОИМ была одинаковой в РКИ и НП, и составила более 60%. Кроме того, отмечается несколько более высокая частота ЧКВ в исследовании НИКЕЯ, в то время как операция АКШ в анамнезе была выполнена каждому пятому пациенту РКИ IONA, и только каждому десятому программы НИКЕЯ (табл. 1). Таким образом, в РКИ включались пациенты с менее тяжелым течением основного заболевания, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, которые имели более легкую степень тяжести.

В табл. 2 представлены сведения по приему лекарственных препаратов, которые положительно влияют на прогноз у пациентов со стабильной ИБС, согласно исходным данным исследований НИКЕЯ и IONA.

Обращает на себя внимание значимо более высокая частота назначения препаратов, доказано улучшения прогноза у больных ИБС, в наблюдательной программе по сравнению с данными РКИ.

Как в РКИ IONA, так и в НП НИКЕЯ была продемонстрирована хорошая антиангинальная эффективность никорандила. Тем не менее, в исследовании IONA было отмечено утяжеление функционального класса стенокардии у 569 (22%) больных, принимавших никорандил, и у 602 (24%) – принимавших плацебо (отношение шансов [ОШ]=0,93; ДИ95% [0,81;1,06], p=0,26). В программе НИКЕЯ при телефонном контакте определялось среднее количество в неделю приступов стенокардии и доз КДН, требующихся для их купирования; ФК стенокардии диагностировался во время очных визитов (В0 и В3). При анализе, аналогичном выполненному в РКИ, было выявлено, что уже к 3 мес наблюдения программы НИКЕЯ в группах пациентов, принимавших и не принимавших никорандил, имелись различия: утяжеление ФК стенокардии наблюдалось в 3 раза чаще у неприверженных больных: в 4,7% случаев против 1,8% (ОШ=0,38; 95%ДИ [0,13;1,1], p=0,09). Через 21 мес наблюдения у приверженных к приему никорандила наблюдалось значимо более выраженное уменьшение

Table 2. Comparative analysis of drug therapy affecting the prognosis in patients with coronary artery disease, in the IONA randomized clinical trial and in the NIKEA observation program

Таблица 2. Сравнительный анализ лекарственной терапии, влияющей на прогноз у больных ИБС, в РКИ IONA и в НП НИКЕЯ

Данные исследований	IONA Никорандил (n=2565)	НИКЕЯ (исходно) Всего (n=590)	p
Бета-адреноблокаторы, n (%)	1453 (57)	519 (88,0)	<0,001
Ингибиторы АПФ/Блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, n (%)	739 (29)	544 (92,2)	<0,001
Дезагреганты, n (%)	1197 (47)	547 (92,7)	<0,001
Статины, n (%)	1449 (56)	538 (91,2)	<0,001

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ИБС – ишемическая болезнь сердца

Table 3. Comparative analysis of long-term outcomes depending on the use of nicorandil according to the results of the IONA randomized clinical trial and the NIKEA observation program

Таблица 3. Сравнительный анализ отдаленных исходов в зависимости от приема никорандила по результатам РКИ IONA и НП НИКЕЯ

Конечные точки	IONA			НИКЕЯ (21 мес наблюдения)		p (различия между IONA и НИКЕЯ)
	Подгруппа никорандила (n=2565)	Подгруппа приверженных (n=242)	Подгруппа неприверженных (n=237)	Подгруппа никорандила/ приверженные		
Смерть от любых причин, n (%)	111(4,3)	0	3(1,3)	0,002		
Все сердечно-сосудистые события, n (%)	378(14,7)	7(2,9)	32(13,5)	<0,001		
Нефатальный ОИМ, n (%)	56(2,1)	2(0,8)	6(2,5)	0,24		
Нефатальное ОНМК, n (%)	37(1,4)	1(0,4)	5(2,1)	0,3		

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

числа приступов стенокардии в неделю, а потребность в КДН исчезла ($p < 0,0001$), несмотря на то, что изначально пациенты, которые впоследствии отказались или прекратили прием никорандила, имели меньшее количество приступов стенокардии и более низкую потребность в КДН, а некоторым из них за период наблюдения были выполнены операции реваскуляризации миокарда, в связи с чем потребность в приеме антиангинальных средств отпала (рис. 1).

В табл. 3 продемонстрирована частота компонентов ПККТ: подгруппа никорандила в РКИ сравнивалась с подгруппой приверженных к приему никорандила пациентов в НП НИКЕЯ. Также приведены данные по неприверженным пациентам НП. Доля основных сердечно-сосудистых событий у приверженных пациентов в программе НИКЕЯ была в 2,5-5 раз меньше, чем в исследовании IONA, статистически значимые различия между сравниваемыми группами выявлены по числу летальных исходов и всех сердечно-сосудистых событий. По последнему показателю подгруппа РКИ аналогична подгруппе неприверженных больных НП, а у приверженных пациентов исследования НИКЕЯ таких событий было в 5 раз меньше.

Результаты сопоставления относительного риска развития событий, включенных в ПККТ в сравниваемых исследованиях, в группах пациентов, принимавших никорандил и плацебо (IONA), и в группах приверженных и неприверженных к приему никорандила больных (НИКЕЯ) приведены в табл. 4. Очевидно, что результаты обоих сравниваемых исследований демонстрируют благоприятное влияние приема никорандила на риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Согласно данным исследования IONA различные НЯ были зарегистрированы в 706 (27,5%) случаев в группе никорандила и в 456 (17,8%) случаев в группе плацебо. По результатам НП у 40 (6,8%) из 590 включенных в исследование пациентов были зарегистрированы различные НЯ фармакотерапии. Из 590 пациентов только 402 начали прием никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), 383 продолжили прием через 1 мес наблюдения, связь НЯ с приемом никорандила была выявлена у 30 (7,8%) из этих 383 больных, при этом в 22 случаях (5,7%) НЯ привели к отказу от дальнейшего приема препарата. Серьезных НЯ в НП НИКЕЯ зарегистрировано не было.

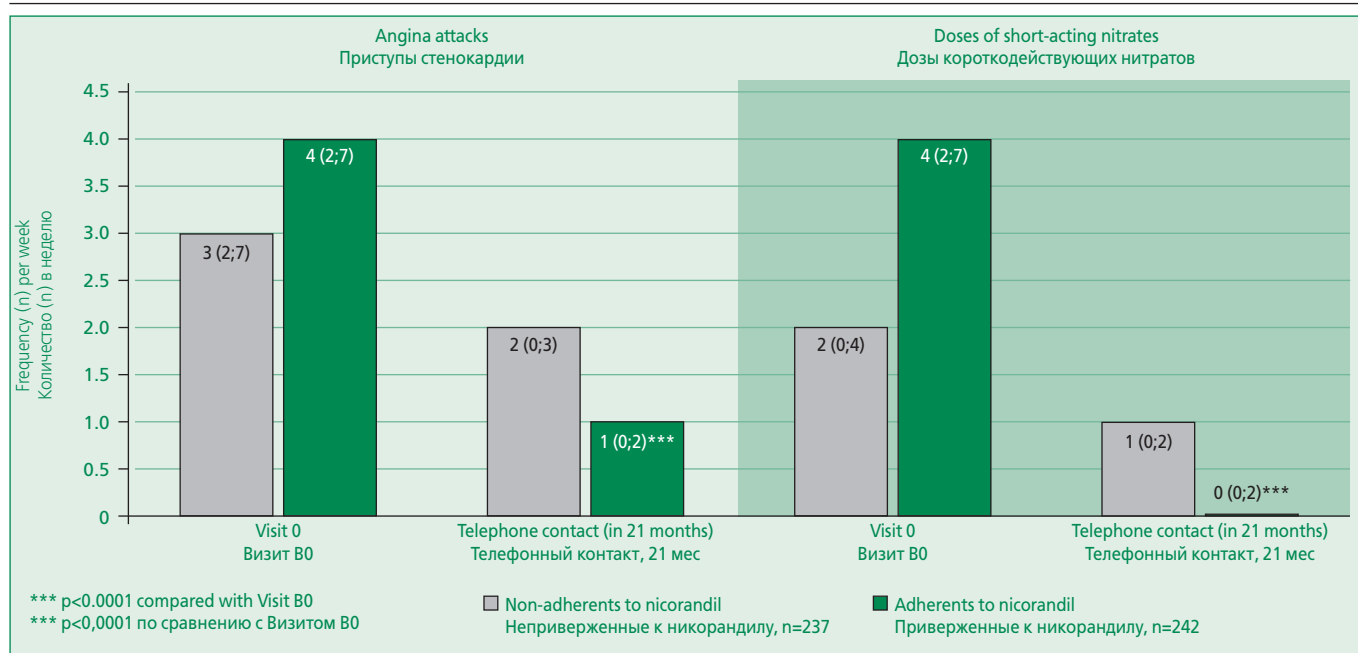


Figure 1. Data from the NIKEA observational program: the number of angina attacks and doses of short-acting nitrates per week in groups of adherents and non-adherents to nicorandil

Рисунок 1. Данные НП НИКЕЯ: количество приступов стенокардии и доз КДН в неделю в группах приверженных и неприверженных к приему никорандила пациентов

Обсуждение

РКИ являются «золотым стандартом» доказательной медицины, тем не менее, по мнению ряда специалистов, субъекты и условия РКИ не всегда являются репрезентативными для общей популяции и не дают полной информации об эффективности и, особенно, о безопасности лекарственных препаратов [9-11]. В связи с этим оценка воспроизводимости показателей эффективности препарата в условиях РКИ является актуальной научной и практической задачей.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что больные, включенные в НП и в РКИ, значительно отличались: пациенты РКИ имели более легкое течение основного заболевания (ИБС), меньшее количество сопутствующих заболеваний. У пациентов наблюдательной программы отмечалась более выраженная коморбидность (наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета) в сравнении с больными IONA. Тот факт, что больные НП нередко имеют

более выраженную коморбидность и заболевания более тяжелого течения по сравнению с пациентами, включаемыми в РКИ, отмечен и в работах других авторов [10, 11].

Несмотря на то, что методика НП не обеспечивает полученные в них результаты той степенью доказательности, которая характерна для РКИ, преимуществами наблюдательных программ, особенно, проспективных, являются приближенность к условиям РКИ, возможность продолжительного наблюдения за пациентами различных групп, в том числе, тех, которые, как правило, исключаются из РКИ. Особенности НП НИКЕЯ было строгое планирование исследования с заранее определенным графиком визитов, проспективный характер наблюдения, оценка приверженности больных к приему рекомендованного препарата, что в результате позволило расценивать группу неприверженных пациентов как контрольную (по аналогии с группой плацебо в РКИ).

Table 4. Comparison of the risk ratio of the main cardiovascular events in the IONA randomized clinical trial and the NIKEA observation program

Таблица 4. Сравнение отношения рисков основных сердечно-сосудистых событий в РКИ IONA и НП НИКЕЯ

	IONA Никорандил/плацебо	НИКЕЯ Приверженные к никорандилу/неприверженные
ОР (95%ДИ) развития всех сердечно-сосудистых событий в РКИ IONA и всех компонентов ПККТ в НП НИКЕЯ	0,86(0,75; 0,98) p=0,027	0,46(0,21; 0,99) p=0,05
ПККТ – первичная комбинированная конечная точка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, РКИ – рандомизированное клиническое исследование		

Следует подчеркнуть, что проспективность НП НИКЕЯ и высокий отклик, составивший почти 90% (524 человека из 590) при телефонных контактах, позволяет рассчитывать на высокое качество и достоверность полученных результатов.

Обращает на себя внимание то, что лекарственные препараты, влияющие на прогноз, чаще назначались в наблюдательной программе, что, вероятно, свидетельствует о совершенствовании фармакотерапии за 15 лет, прошедших между сравниваемыми исследованиями, и более эффективном внедрении в РКИ мероприятий, соответствующих основным положениям клинических рекомендаций.

Согласно современным данным фармакоэпидемиологии результаты РКИ и фактические данные НП, выполненных в условиях РКИ, и, безусловно, уступающих по уровню доказательности РКИ, дополняют друг друга, обеспечивая сбор наиболее полной информации об эффективности и безопасности лекарственных препаратов [12].

Принципиально важно, что как по результатам РКИ, так и по данным наблюдательной программы было выявлено, что добавление к терапии никорандила значительно снижает риск развития компонентов ПКТ и благоприятно влияет на прогноз у больных стабильной ИБС. При этом снижение риска было даже более выраженным по результатам наблюдательной программы (в 2 раза) по сравнению с результатами РКИ, хотя и с несколько большей вероятностью ошибки (0,05 против 0,027, соответственно). Данные других исследований, в которых выполнялось сопоставление результатов РКИ и наблюдательных программ, существенно разнятся: от полного совпадения этих результатов (особенно, при применении специальных методов псевдорандомизации для НП) до выявления значимых различий между ними [13,14]. Зарегистрированное в исследовании НИКЕЯ меньшее количество случаев ПКТ, вероятно, обусловлено описанными различиями в частоте назначения лекарственной терапии, доказано улучшающей прогноз у больных стабильной ИБС, а также некоторыми различиями между компонентами ПКТ наблюдательной программы НИКЕЯ и анализируемыми в РКИ случаями сердечно-сосудистых событий [3].

По данным ряда авторов наблюдательные исследования в связи с приближенностью условий их проведения к повседневной (рутинной) клинической практике имеют ряд преимуществ перед РКИ, особенно – в сборе информации о безопасности лекарст-

венных препаратов [15]. Основными аргументами, подтверждающим данное положение, являются следующие: в условиях РКИ лекарственные препараты применяются 1) в течение большего срока, чем в ограниченных по времени РКИ; 2) у большего числа пациентов; 3) в том числе, у пациентов старших возрастных групп; как правило, имеющих более тяжелую патологию, выраженную коморбидность, с полипрагмазией – т.е. групп больных высокого риска по развитию НЯ фармакотерапии, которые часто исключаются из РКИ [15-17].

Тем не менее, существуют не менее убедительные доводы, свидетельствующие в пользу РКИ: например, в условиях РКИ сбор сведений о НЯ часто проводится недостаточно тщательно и полно, спонтанных сообщений о НЯ лекарственной терапии в органы фармаконадзора, как правило, подается гораздо меньше, чем имеющихся в действительности случаев НЯ [18,19].

Результатами выполненного сравнительного анализа еще раз подчеркивается важная взаимосвязь и взаимодополнение данных по эффективности и безопасности терапии, полученных в исследованиях различного дизайна – продолжительные наблюдательные исследования позволяют не только получить дополнительные сведения об эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в том числе, при длительном применении в условиях РКИ у пациентов с ХНИЗ, но и показать реальное влияние препарата на исходы болезни.

Заключение

По данным наблюдательной программы НИКЕЯ результаты применения никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в условиях реальной клинической практики продемонстрировали эффективность и безопасность препарата, а также его благоприятное влияние на прогноз у пациентов со стабильной ИБС, доказанные в рамках рандомизированного исследования IONA.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, результаты и выводы данной работы.

Disclosures. The NIKEA observation study was supported by the PIQ-PHARMA Company, but it did not affect own opinion of the authors, results and conclusions of this study.

References / Литература

1. Kim S.Y. Efficacy versus effectiveness. *Korean J Fam Med.* 2013;34(4):227. DOI:10.4082/kjfm.2013.34.4.227.
2. 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.
3. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
4. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J.* 2006;70(10):1256-62. DOI:10.1253/circj.70.1256.
5. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology.* 2012;59(1):14-21. DOI:10.1016/j.jicc.2011.08.001.
6. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Observational multicenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high-risk patients (NIKEA): Design and first results. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(9):75-82 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., 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.
7. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(3):335-42. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(3):335-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
8. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Polygina S.N., et al. The effectiveness and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. VNO recommendations. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(5):6-14 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(5):6-14]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-5.
9. Sherman R.E., Anderson S.A., Dal Pan G.J., et al. Real-World-Evidence - what is it and what can it tell us? *N Engl J Med.* 2016;375:2293-7. DOI:10.1056/NEJMsb1609216.
10. Trentino K., Farmer S., Gross I., et al. Observational studies - should we simply ignore them in assessing transfusion outcomes? *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):96. DOI:10.1186/s12871-016-0264-4.
11. Faraoni D., Schaefer S.T. Randomized controlled trials vs. observational studies: why not just live together? *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):102. DOI:10.1186/s12871-016-0265-3.
12. Kim H.S., Lee S., Kim J.H. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *J Korean Med Sci.* 2018;33(34):e213. DOI:10.3346/jkms.2018.33.e213.
13. Stuart B.L., Grebel L.E., Butler C.C., et al. Comparison between treatment effects in a randomised controlled trial and an observational study using propensity scores in primary care. *Br J Gen Pract.* 2017;67(662):e643-e649. DOI:10.3399/bjgp17X692153.
14. Bolland M.J., Grey A., Gamble G.D., Reid I.R. Concordance of Results from Randomized and Observational Analyses within the Same Study: A Re-Analysis of the Women's Health Initiative Limited-Access Dataset. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139975. DOI:10.1371/journal.pone.0139975.
15. Trotta F. Discrepancies between observational studies and randomized controlled trials. *Focus Pharmacovigilanza.* 2012;73(11):1 [cited by Oct 01, 2019]. Available from: <https://www.pharmaco-vigilance.eu/content/discrepancies-between-observational-studies-and-randomized-controlled-trials>.
16. Singh S., Loke Y.K. Drug safety assessment in clinical trials: methodological challenges and opportunities. *Trials.* 2012;13:138. DOI:10.1186/1745-6215-13-138.
17. Naci H., Ioannidis J.P. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:169-89. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124614.
18. Lepahin V.K., Sturov N.V., Astakhova A.V. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Tруднii Пациент.* 2008;9:42-6 (In Russ.) [Лепехин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. *Трудный Пациент.* 2008;9:42-6].
19. Hammad T.A., Pinheiro S.P., Neyrapally G.A. Secondary use of randomized controlled trials to evaluate drug safety: a review of methodological considerations. *Clin Trials.* 2011;8(5):559-70. DOI:10.1177/1740774511419165.

About the Authors:

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine
Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ
Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ
Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ