

УДК 616.12-005.4:615.22

### ПРИМЕНЕНИЕ ОТКРЫВАТЕЛЯ АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НИКОРАНДИЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е. М. Нифонтов<sup>1</sup>, Я. В. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

### THE APPLICATION OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS' OPENER-NICORANDIL IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

E. M. Nifontov<sup>1</sup>, Ya. V. Andreev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Federal Almazov Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

© Е. М. Нифонтов, Я. В. Андреев, 2014 г.

В обзоре приведены результаты исследования антиишемических и кардиопротективных свойств открывателя АТФ-зависимых калиевых каналов никорандила, улучшающего коронарное кровообращение при ишемической болезни сердца (ИБС). Терапевтический потенциал никорандила указывает на перспективу его применения для лечения не только хронических, но и острых форм ИБС, а также аритмий, что должно получить подтверждение в дополнительных клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** открыватели АТФ-зависимых калиевых каналов, фармакологическое preconditioning, никорандил, ИБС, острый коронарный синдром, аритмии.

This review describes the results of the research works, which studied anti-ischemic and cardioprotective properties of ATP-sensitive potassium channels' opener — nicorandil that improves coronary blood flow in coronary heart disease (CHD). The therapeutic potential of nicorandil indicates the availability of its using for the treatment of not only chronic, but also acute forms of CHD and arrhythmias, which should be confirmed by the results of additional clinical studies.

**Keywords:** ATP-sensitive potassium channels' openers, pharmacological preconditioning, nicorandil, coronary heart disease, acute coronary syndrome, arrhythmia.

**Введение.** Наряду с инвазивными методами лечения снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлено применением лекарственных препаратов с доказанной в рандомизированных клинических исследованиях эффективностью. В современных рекомендациях [1] акцентировано внимание на основных задачах лечения больных ИБС, которые включают увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов.

Среди препаратов, обладающих антиишемическим действием, выделена группа активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, которые известны более 35 лет, однако в кардиологии используется единственный представитель этой группы — никорандил. Область применения препарата на данном этапе ограничена стабильной ИБС. В Европе и в России препарат зарегистрирован только в таблетированной форме.

Никорандил — производное никотинамида, состоящее из остатка амида никотиновой кислоты

и нитратной группы. Препарат активирует АТФ-зависимые калиевые каналы, а также индуцирует выработку NO аналогично нитропрепаратам, вызывая коронародилатацию [2–5], а также способен уменьшать выраженность ишемического повреждения за счет фармакологического preconditioning [6].

Никорандил был впервые синтезирован в Японии в 1976 г., с 1994 г. используется в Европе как антиангинальное средство. С 2009 г. в Российской Федерации препарат выпускается под названием коронель, в 2012 г. получил название кординик (ООО «ПИК-ФАРМА»). С 2004 г. никорандил используется в Европе как антиангинальное средство, включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стенокардии 2006 г. и по лечению стабильной ИБС 2013 г. [1, 7]. В 2008 г. препарат включен в российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ИБС [8]. В Японии в настоящее время расширены показания к применению никорандила, препарат применяется не только при стабильной ИБС, но и при ост-

рой сердечной недостаточности [9], изучается применение при остром коронарном синдроме [10, 11]. Намечаются перспективы применения никорандила в комплексной терапии не только хронических, но и острых форм ИБС, а также аритмий.

**Применение никорандила у больных с хронической ИБС.** В настоящее время доказано влияние на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС антиагрегантов и статинов, а у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), — бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Влияния бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов и нитратов у лиц, не переносивших инфаркт миокарда, в клинических исследованиях, обладающих достаточной статистической мощностью, не были изучены. Многоцентровые исследования препаратов «Ивабрадин» и «Ранолозин» не показали их положительного влияния на показатели смертности [12–16]. Никорандил относится к немногочисленным препаратам с доказанным положительным влиянием на прогноз [17, 18].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IONA (Impact of Nicorandil in Angina, Великобритания,  $n = 5126$ ) был сделан вывод о возможности эффективного применения никорандила у больных со стабильной ИБС. Показано, что препарат на 21% снижает вероятность развития острого коронарного синдрома ( $p = 0,028$ ); на 17% — вероятность смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда или внеплановой госпитализации в связи с ангинозными болями ( $p = 0,014$ ) [17, 18].

Многоцентровое проспективное обсервационное исследование JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study), которое выполнялось по методу случай-контроль, включало пациентов с ИБС и органическим стенозом крупных коронарных артерий не менее 75%. Из 13 812 пациентов с ИБС было отобрано 2558, ранее принимавших никорандил, в группу контроля включили такое же число лиц, не получавших данный препарат. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Первичная конечная точка определялась как смерть от любой причины, вторичными конечными точками были кардиальная смерть, фатальный и нефатальный инфаркты миокарда, церебральная и сосудистая смерть, смерть от других причин, застойная сердечная недостаточность, внебольничная остановка дыхания и кровообращения. Среднесуточная доза никорандила составляла  $15 \pm 5$  мг, средняя длительность наблюдения — 2,7 года. В группе никорандила отмечено снижение на 35% риска смерти от любых причин ( $p = 0,0008$ ), на 56% — риска сердечной смерти ( $p = 0,0001$ ), на 56% — риска фатального инфаркта миокарда ( $p = 0,0022$ ), на 64% — риска внебольничной остановки кровообращения и дыхания ( $p =$

0,0042), на 71% — риска цереброваскулярной или сосудистой смерти ( $p = 0,03$ ), на 33% — риска застойной сердечной недостаточности ( $p = 0,014$ ). Таким образом, в группе никорандила было достигнуто статистически значимое снижение частоты 5 из 9 событий вторичной конечной точки. Частота нефатального инфаркта миокарда была на 22% выше в группе никорандила, однако это различие не было статистически незначимым. Суммарная частота всех зарегистрированных в исследовании осложнений была на 12% ниже в группе никорандила, но различие также не достигало статистической достоверности ( $p = 0,073$ ) [19].

По данным российского исследования [20], назначение никорандила (препарат отечественного производства «Коронель») больным со стенокардией напряжения II–III ФК уменьшало частоту приступов стенокардии на 39% через 4 недели от начала терапии и на 60% — через 12 недель лечения ( $p < 0,05$ ). Отмечено снижение выраженности ангинозных болей, повышение толерантности к физической нагрузке в виде увеличения продолжительности нагрузки до возникновения болей через 1 месяц на 56% ( $p < 0,05$ ), по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, уменьшилось количество эпизодов ишемии.

Сравнительные исследования длительностью до 3 месяцев показали, что никорандил по эффективности эквивалентен пропранололу, атенололу, нифедипину и дилтиазему, изосорбиду [21] в лечении стабильной стенокардии.

При использовании никорандила не отмечено развития толерантности, эффективность лечения при приеме в течение года не ослабевает. Наряду с антиишемической эффективностью никорандил положительно влияет на показатели липидного спектра и стабильность атеросклеротических бляшек [22]. У пациентов, не страдающих ИБС, но имеющих факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, отмечается значимое снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и уровня С-реактивного белка [23].

Таким образом, никорандил может применяться в лечении стенокардии как альтернатива нитратам и антагонистам кальция, причем он эффективен как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии. В сочетании со статинами, антиагрегантами и ИАПФ препарат предупреждает основные сердечно-сосудистые осложнения [1].

**Опыт применения никорандила у пациентов с острым коронарным синдромом и аритмиями.** В рандомизированном двойном слепо-контролируемом исследовании CESAR 2 (Clinical European Studies in Angina and Revascularization) изучены эффективность и безопасность применения никорандила при нестабильной стенокардии. Пациенты ( $n = 188$ ) в госпитале рандомизировались для приема никорандила в дозе по 20 мг 2 ра-

за сутки ( $n = 89$ ) или плацебо ( $n = 99$ ) на срок от 2 до 28 суток. Оценивались частота и продолжительность эпизодов транзиторной ишемии миокарда, а также выраженность эпизодов ишемии. В группе никорандила зарегистрировано вдвое меньше ишемических эпизодов (37 против 74 в группе плацебо,  $p = 0,0028$ ) [10].

Прием никорандила как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами значительно снижает частоту ангинозных приступов у больных с вазоспастической стенокардией [24]. В некоторых случаях вазоспазм крупных артерий, резистентный к нитратам, купировался только применением никорандила [24–27].

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что никорандил значительно уменьшает не только ишемию миокарда, но и размеры зоны некроза, вызванного ишемически-реперфузионным повреждением [28–31], возможно, за счет усиления кровообращения перинфарктной зоны [32]. Между тем, по данным клинического исследования J-WIND, в котором принимали участие 1216 больных с впервые возникшим инфарктом миокарда с подъемом ST и последующей реперфузией, применение никорандила не уменьшало размеров некроза в сравнении с контролем ( $p = 0,94$ ) и не влияло на сократимость миокарда. В этом исследовании применялось интракоронарное введение препарата. В группе никорандила у больных, впоследствии продолживших прием препарата внутрь ( $n = 61$ ), отмечен достоверно больший прирост фракции выброса ЛЖ в сравнении с больными, не принимавшими никорандил ( $n = 241$ ), на 2,20% ( $p = 0,0338$ ) [33].

Препарат оказался эффективным средством вторичной профилактики ИМ [34, 35]. В observational исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) у больных с инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, при приеме никорандила внутрь смертность от всех причин была ниже в группе никорандила по сравнению с контрольной группой почти на 50% ( $p = 0,0393$ ). В исследовании участвовали 1846 больных, из них 535 получали никорандил внутрь и 1311 составили контрольную группу. Больные обеих групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, индексу массы тела, факторам риска ИБС [34].

Внутривенное введение никорандила в сочетании с коронарной ангиопластикой по поводу ИМ приводило к лучшим функциональным и клиническим исходам и способствовало улучшению функции левого желудочка. Защитный эффект никорандила, наблюдаемый у больных с ИМ, объясняется улучшением коронарной перфузии в перинфарктной зоне за счет вазодилатации, а также стимулирования преколондиционирования. Кардиопротективное действие преколондиционирования выражается в уменьшении размеров инфаркта, улучшении систолической функции левого желудочка, снижении частоты жизнеугрожающих аритмий [33, 35–38]. Кроме того, никорандил положительно влияет на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда [39].

В ряде экспериментальных и клинических работ [10, 40–43] приведены данные, свидетельствующие о том, что никорандил оказывает профилактическое и купирующее действие при различных аритмиях.

Внутривенное введение препарата уменьшает дисперсию интервала QT, снижает частоту возникновения фибрилляции желудочков, предотвращает развитие брадиаритмии. [40, 41]. Показано, что никорандил подавляет желудочковые аритмии после интракоронарного введения у больных с ИМ [40]. В исследовании CESAR 2, по данным 48-часового холтеровского мониторирования ЭКГ, общее количество эпизодов аритмии было ниже в группе никорандила, чем в группе плацебо (11,2 и 22,8%,  $p = 0,05$ ), количество парных желудочковых экстрасистол (12,4 и 23,2%,  $p = 0,03$ ). Суправентрикулярная тахикардия регистрировалась в 4 случаях в группе никорандила и в 15 — в группе плацебо ( $p = 0,017$ ), желудочковая тахикардия — у 3 и 31 пациента соответственно ( $p < 0,0001$ ) [10].

**Заключение.** Никорандил является эффективным антиишемическим препаратом для лечения больных со стабильной ИБС с доказанным положительным влиянием на прогноз. Препарат имеет перспективы применения не только при хронических, но и при острых формах ИБС, а также при нарушениях ритма. Несомненно, расширение показаний к применению препарата может произойти только после проведения дополнительных крупных клинических исследований и включения в официальные рекомендации.

## Литература

1. 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 European Heart Journal // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003.
2. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — Vol. 4. — № 4. — P. 1075–1088.
3. Taira N. Nicorandil as a hybrid between nitrates and potassium channel activators // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — № 21. — P. 18–24.
4. Kukovetz W. R., Holzmann S., Poch G. Molecular mechanism of action of nicorandil // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20. — Suppl 3. — P. 1–7.

5. Бадриддинова Л. Ю., Юргель Н. В., Кукес В. Г., Павлова Л. И. Фармакодинамика и клиническая эффективность никорандила // Клиническая фармакология и терапия 2009. — № 6. — С. 124–125.
6. Shojima T., Hayashida N., Nishi A., Takagi K., Hori H., Yoshikawa K., Aoyagi S. Effects of nicorandil preconditioning on membrane dystrophin // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — Vol. 30. — P. 472–479.
7. Fox K., Garcia M. A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — № 11. — P. 1341–1381.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Пересмотр 2008 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Приложение 4. — 40 с.
9. Announcement of supplemental approval of indication of Sigmart® Injection, a treatment drug for unstable angina pectoris, 23/10/2007. — <http://www.chugaipharm.co.jp/english/news/detail/20071023000000.html>. — Последнее посещение сайта 28.10.14.
10. Patel D. J., Purcell H. J., Fox K. M. Cardioprotection by opening of the K (ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 51–57.
11. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1483–93.
12. Fox K., Ford I., Steg, P. G., Tendera, M. and Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — № 9641. — P. 807–816.
13. Chaitman B. R., Pepine C. J., Parker J. O. et al. for the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 309–316.
14. Chaitman B. R., Skettino S. L., Parker J. O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — № 8. — P. 1375–1382.
15. Stone P. H., Gratsiansky N. A., Blokhin A. et al. for the ERICA investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 566–575.
16. Wilson S. R., Scirica B. M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53. — № 17. — P. 1510–1516.
17. 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. — Vol. 359. — P. 1269–1275.
18. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses // Heart. — 2004. — Vol. 90. — № 12. — P. 1427–30.
19. The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan: The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study) // Circ. J. — 2006. — Vol. 70. — P. 1256–1262.
20. Сизова Ж. М., Шух Е. В., Захарова В. Л., Смирнова Е. В. Современная фармакотерапия стабильной стенокардии: возможности и перспективы применения никорандила // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6. — № 4. — С. 455–460.
21. Zhu W. L. et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China // Circ. J. — 2007. — Vol. 71. — № 6. — P. 826–833.
22. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Longterm use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // Atherosclerosis. — 2011. — P. 415–421.
23. Ishibashi Y. et al. Effects of long-term nicorandil administration on endothelial function, inflammation, and oxidative stress in patients without coronary artery disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2008. — Vol. 51. — № 3. — P. 311.
24. Kusama Y., Kodani E., Nakagomi A., Otsuka T., Atarashi H., Kishida H., Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management // J. Nippon. Med. Sch. — 2011. — Vol. 78. — № 1. — P. 4–12.



25. Lablanche J. M., Bauters C., McFadden E. P., Quandalle P., Bertrand M. E. Service de Cardiologie B et Hémodynamique, Hôpital Cardiologique, Lille, France. Potassium channel activators in vasospastic angina // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — Suppl B. — P. 22–24.
26. Kishida H., Murao S. Effect of a new coronary vasodilator, nicorandil, on variant angina pectoris // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1987. — Vol. 42. — № 2. — P. 166–174.
27. Lee K. H., Kim S. H., Lim H. E. et al. Effectiveness of intravenous administration of nicorandil in a patient with variant angina refractory to continuous intravenous nitroglycerin // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120. — № 1. — P. 9–12.
28. Ohno Y., Minatoguchi S., Uno Y. et al. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the KATP channel in rabbits // *Int. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 62. — P. 181–190.
29. Crover G. J. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion. Can. Crover G. J. Pharmacology of ATP-sensitive potassium channel (KATP) openers in models of myocardial ischemia and reperfusion // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 75. — P. 309–315.
30. Lee H. C., An S. G., Choi J. H. et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to «perfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction // *Circ. J.* 2008. — Vol. 72. — P. 1425–1429.
31. Ren Z., Yang Q., Floten H. S., Furnaiy A. P., Yim A. P., He G. W. ATP-sensitive potassium channel openers may mimic the effects of hypoxic preconditioning on the coronary artery // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 642–647.
32. Lim S. Y., Bae E. H., Jeong M. H. et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention // *Circ. J.* — 2004. — Vol. 68. — № 10. — P. 928–932.
33. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 1483–1493.
34. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M. et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction // *J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — № 1. — P. 14–21.
35. Iwakura K., Ito H., Okamura A., Koyama Y. et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis // *Circ. J.* — 2009. — Vol. 73. — P. 925–931.
36. Iliodromitis E. K., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 38. — № 6. — P. 1101–1106.
37. Lee T. M., Su S. F., Chou T. F. et al. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty // *Circulation* 2002. — Vol. 105. — № 3. — P. 334–340.
38. Rezkalla S. H., Kloner R. A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* — 2007. — Vol. 12. — № 3–4. — P. 201–206.
39. Sanada S., Node K., Asanuma H. et al. Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 40. — № 5. — P. 991–997.
40. Hara H., Horinaka S., Yabe A., Yagi H., Tsuboko Y., Yoshida K., Iemura T., Matsuoka H. J. Suppressive effect of nicorandil in ventricular arrhythmias after reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction // *Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — № 3. — P. 135–141.
41. Ueda H., Nakayama Y., Tsumura K., Yoshimaru K., Hayashi T., Yoshikawa J. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction // *Can. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 20. — № 6. — P. 625–629.
42. Vegh A., Györgyi K., Papp J. G., Sakai K., Parratt J. R. Nicorandil suppressed ventricular arrhythmias in a canine model of myocardial ischaemia // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 366. — № 6. — P. 522–527.
43. Horinaka S., Kobayashi N., Yabe A., Asakawa H., Yagi H., Mori Y. et al. Nicorandil protects against lethal ischemic ventricular arrhythmias and up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression and sulfonylurea receptor 2 mRNA in conscious rats with acute myocardial infarction // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2004. — Vol. 18. — P. 13–22.

### Информация об авторах:

Нифонтов Евгений Михайлович — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России  
Андреев Ярослав Владимирович — аспирант, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»

Адрес для контактов: andryar@yandex.ru