

Отражение зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов

Бельдиев С. Н.

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

Егорова И. В.

к.м.н., ассистент, кафедра терапии и кардиологии

Гавриленко Н. Г.

к.ф.н., доцент, кафедра иностранных и латинского языков

Березина Е. И.

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

Медведева И. В.

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

Платонов Д. Ю.

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

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Начиная с 1997 г., в зарубежной литературе описано немало клинических случаев, свидетельствующих о том, что антиангинальный препарат никорандил способен вызывать изъязвления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также изъязвления с локализацией вне ЖКТ. Сравнительно недавно обнародованы данные о том, что в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina), основные результаты которого были опубликованы в 2002 г., никорандил значительно увеличивал риск развития изъязвлений ЖКТ. В настоящей работе подробно обсуждаются примеры того, как эти зарубежные данные представлены в отечественных публикациях.

Ключевые слова: никорандил, изъязвления, эквивалентность перевода

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58

Введение

Никорандил, оказывающий антиангинальный эффект за счет активации калиевых каналов и нитратоподобного действия, широко используется в зарубежной кардиологической практике уже 35 лет: в Японии, где он был синтезирован – с 1984 г., в европейских странах (Великобритании, Франции и ряде других) – с 1994 г. [1,2]. За прошедшие десятилетия

никорандил не только зарекомендовал себя как эффективное антиангинальное средство [3], но и продемонстрировал способность снижать риск осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) у больных со стабильной стенокардией, что было установлено в проведенном в Великобритании крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) IONA, основные результаты которого опубликованы в 2002 г. [4].

Вместе с тем, начиная с 1997 г., описано большое количество клинических случаев ассоциированных с приемом никорандила изъязвлений в ротовой полости и нижних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также изъязвлений с локализацией вне ЖКТ [1,2]. Способность никорандила значительно увеличивать риск развития изъязвлений в ротовой полости и нижних отделах ЖКТ убедительно доказана в РКИ IONA [1]. Накопленные с 1997 г. данные нашли отражение в европейских клинических рекомендациях по ведению стабильной ИБС (2013 г.), в которых изъязвления ЖКТ включены в число основных побочных эффектов никорандила (наряду с головной болью, «приливами» крови к лицу, головокружением, слабостью, тошнотой и артериальной гипотензией) [5].

В России никорандил стал доступен для широкого применения с 2009 г., когда был зарегистрирован отечественный препарат, получивший поначалу торговое наименование Коронель, а в последующем переименованный в Кординик [6]. В опубликованных за прошедший период (2009-2018 гг.) отечественных работах многократно освещался положительный зарубежный опыт изучения и практического применения никорандила. Вместе с тем лишь в единичных отечественных публикациях упоминается об ulcerогенном действии препарата, причем в большинстве из них соответствующие зарубежные данные представлены недостаточно полно и/или недостаточно корректно.

Разберем подробно ряд примеров.

«Несколько случаев ульцерации»

Отечественные авторы, сообщающие о способности никорандила вызывать изъязвления различной локализации, как правило, ограничиваются краткой констатацией этого факта и не приводят дополнительных сведений из зарубежных источников. Например, в одной из публикаций 2011 г. говорится, что к побочным эффектам никорандила относятся «желудочно-кишечные расстройства, редко – ульцерация ЖКТ, кожные изменения» [7]. В публикации 2017 г. в числе побочных эффектов указаны «изъязвление кожи и слизистых оболочек» [8]. В другой публикации 2017 г. отмечается, что в одном из отечественных РКИ у больных, принимавших никорандил, «не было зарегистрировано специфических побочных эффектов в виде эрозий и язв ЖКТ» [9].

Более подробную характеристику описанных в зарубежной литературе клинических случаев ульцерогенного действия никорандила нам удалось найти только в одной отечественной работе, которая была опубликована в 2013 г.: «Изъязвления сначала были описаны в ротовой полости (афтозный стоматит) и встречались редко. Тем не менее, при последующих исследованиях было описано несколько случаев ульцерации перианальной области, толстой кишки, вульвовагинальной и паховой области, которые могут быть очень серьезными, хотя всегда обратимыми после прекращения лечения» [10].

В приведенной характеристике отсутствуют некоторые детали, необходимые для понимания того, как проблема никорандил-индуцированных изъязвлений представлена в зарубежной литературе.

В самой первой работе, опубликованной исследователями из Франции в 1997 г., изъязвления в ротовой полости, выявленные у двух пациентов, принимавших никорандил, были описаны не просто как «афтозный стоматит», а как «большой афтозный стоматит, индуцированный никорандилом» (major aphthous stomatitis induced by nicorandil) [11]. Определение «большой» (major) подчеркивало, что выявленные патологические изменения по своим размерам (диаметр >1 см) и глубине (проникновение за пределы слизистой оболочки) напоминают язвы, развивающиеся при так называемом «большом рецидивирующем афтозном стоматите» (major recurrent aphthous stomatitis) [1,11] – заболевании, которое в России обозначается как «тяжелая форма хронического рецидивирующего афтозного стоматита» [12].

Вслед за первой публикацией 1997 г. появилось еще несколько аналогичных работ, авторы которых при описании никорандил-индуцированных поражений в ротовой полости использовали определение «афтозные», но речь опять-таки шла о «больших афтозных язвах» (major aphthous ulcers) и даже «гигантских афтозных язвах» (giant aphthous ulcers) [13-15]. В 2003 г. авторы одной из таких работ пришли к выводу о целесообразности отказаться от дальнейшего использования терминов, содержащих слово «афтозный», и именовать патологические изменения в ротовой полости, вызываемые никорандилом, термином «никорандил-индуцированные язвы» (nicorandil-induced ulcers) [16].

Содержащаяся в отечественной характеристике 2013 г. фраза «было описано несколько случаев ульцерации» преуменьшает количество случаев, описанных к этому времени в зарубежной литературе. Так, в статье С.М. Nealy и соавт. сообщается, что в период с 1997 по 2001 гг. опубликовано 13 работ с описанием 49 случаев никорандил-индуцированных изъязвлений в полости рта [17], а в систематическом обзоре U. Pisano и соавт. цитируются 53 работы, опубликованные в период с 2004 по 2013 гг., в которых описано 165 случаев никорандил-индуцированной ульцерации нижних отделов ЖКТ (толстой и прямой кишки), а также перианальной и парастомальной областей [1].

Недостаточно корректным является и утверждение о том, что изъязвления «встречались редко». Согласно классификации, широко используемой как за рубежом, так и в России, редкой считается нежелательная лекарственная реакция (НЛР; adverse drug reaction), которая развивается менее чем у одного из 1000 (<0,1%) человек, получающих лекарственный препарат (табл. 1) [18].

Таблица 1. Классификация нежелательных лекарственных реакций в зависимости от их частоты

Очень частые (very common)	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Частые (common, frequent)	$\geq 1/100$ и $< 1/10$ ($\geq 1\%$ и $< 10\%$)
Нечастые (uncommon, infrequent)	$\geq 1/1000$ и $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$)
Редкие (rare)	$\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$)
Очень редкие (very rare)	$< 1/10000$ ($< 0,01\%$)

Адаптировано из [18]

В обсервационном когортном исследовании PEM (Prescription-Event Monitoring; Великобритания, 1994-1996 гг.) изъязвления в ротовой полости были зарегистрированы у 49 из 13620 (0,36%) пациентов, принимавших никорандил в среднем в течение 6 месяцев, что оказалось, согласно расчетам исследователей, вдвое выше, чем в сопоставимых когортах пациентов, принимавших другие препараты [19]. Исходя из этих расчетов, частота изъязвлений, вызванных собственно никорандилом, составляет 0,18%, т.е. почти 2 случая на 1000 человек, получающих препарат в течение полугода [1,19]. В другом исследовании, выполненном в Великобритании, при ретроспективном анализе сведений о пациентах, принимавших никорандил в период с 2004 по 2010 гг., было подсчитано, что ежегодная частота никорандил-индуцированных анальных язв составляет 0,37%, т.е. почти 4 случая на 1000 человек [20]. Полученные в обоих исследованиях показатели превышают диапазон, выделенный в классификации для редких НЛР, и соответствуют диапазону нечастых НЛР (табл. 1). Поэтому, придерживаясь классификации, следовало бы говорить, что никорандил-индуцированные изъязвления в полости рта и в анальной области встречались в повседневной практике нечасто (в 0,18% и 0,37% случаев, соответственно).

Еще одна особенность отечественной характеристики 2013 г. – недостаточно полный перечень локализаций изъязвлений, вызываемых никорандилом. Помимо перечисленных в характеристике, в период до 2013 г. были описаны случаи никорандил-индуцированной ульцерации кожи спины [21], груди [22], живота [23], полового члена [24] и нижних конечностей [25], а также случаи изъязвлений конъюнктивы и роговицы [26].

И, наконец, необходимо отметить, что характеристика никорандил-индуцированных изъязвлений как «всегда обратимых после прекращения лечения» тоже недостаточно полно учитывает зарубежный практический опыт, накопленный к 2013 г. У некоторых пациентов к моменту отмены никорандила последствия его предшествующего

применения и предпринятого в связи с этим лечения уже были частично или полностью необратимы: в ряде случаев из-за развития свищей и перфораций были выполнены резекции кишечника в его дистальных отделах [27-29], в одном из описанных случаев перфорация кишечника привела к летальному исходу [30].

«Нарушения функции» желудочно-кишечного тракта в РКИ IONA

В опубликованных в 2011 г. российских клинических рекомендациях «Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» со ссылкой на работу 2002 г. [4], в которой изложены основные результаты РКИ IONA, сообщается следующее:

«В исследовании IONA, в которое были включены 5126 больных со стабильно протекающей ИБС (часть ранее перенесла инфаркт миокарда – ИМ), к стандартной терапии добавляли либо активатор калиевых каналов никорандил, либо плацебо. Средний срок наблюдения составил 1,6 лет. Было показано, что вероятность первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или незапланированная госпитализация по поводу стенокардии) достоверно снижалась в группе никорандила (13,1% в группе никорандила и 15,5% в группе плацебо, коэффициент риска 0,83, $p=0,014$). Однако этот результат был в основном связан со снижением частоты госпитализаций по поводу стенокардии, в то время как снижение риска нефатального ИМ или смерти от ИБС в течение 1,6 лет оказалось недостоверным. Тем не менее, исследование IONA на сегодняшний день является единственным, в котором удалось доказать, что антиангинальный препарат способен положительно повлиять на течение ИБС» [31].

В отличие от эффективности, безопасность никорандила в рекомендациях 2011 г. не обсуждается, а полученные в РКИ IONA данные о побочном действии препарата – не приводятся. Такой подход типичен для большинства отечественных публикаций 2009-2018 гг. При поиске в российских медицинских журналах, представленных в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, мы насчитали 44 вышедшие в этот период статьи, в которых со ссылкой на работу 2002 г. сообщается о продемонстрированном в РКИ IONA положительном влиянии никорандила на течение ИБС. Только в шести из 44 статей одновременно упоминается о выявленных в исследовании побочных эффектах препарата (все шесть статей опубликованы в период с 2011 по 2013 гг. [32-37]).

Диспропорция в освещении достоинств и недостатков никорандила, характерная для отечественных публикаций, отчасти может объясняться тем, что в работе 2002 г. неблагоприятным эффектам препарата тоже уделяется весьма незначительное внимание. Показатели, свидетельствующие о положительном влиянии никорандила на течение ИБС, в статистически обработанной форме представлены в таблице основных клинических

исходов (табл. 2) и подробно обсуждаются в тексте [4]. Вместе с тем, показатели, отражающие неблагоприятные эффекты никорандила, приведены в абсолютных величинах и при этом описаны весьма лаконично. В работе сообщается только о том, что вследствие головной боли прием исследуемого препарата прекратили 364 пациента в группе никорандила и 81 пациент в группе плацебо, а влияние препарата на ЖКТ охарактеризовано всего одной фразой: «Overall, the rates of serious adverse events were similar in both groups, although the number of gastrointestinal events (194 vs 132) was greater in the nicorandil group» [4], что может быть переведено как «В целом, частота серьезных неблагоприятных событий в обеих группах была сопоставимой, хотя количество гастроинтестинальных событий (194 против 132) было больше в группе никорандила». Какие именно поражения ЖКТ вошли в число «гастроинтестинальных событий», в работе 2002 г. не уточняется.

Таблица 2. Основные клинические исходы в РКИ IONA

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

*Hazard ratio; **cardiac chest pain. ДИ – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда. Адаптировано из [4].

Рассмотрим теперь, как эти сведения представлены в шести отечественных статьях 2011-2013 гг. [32-37].

В трех из них указано, что в РКИ IONA прием никорандила «сопровождался увеличением частоты прекращения терапии из-за развития таких побочных эффектов, как головная боль и нарушения функции ЖКТ» [32-34]. В четвертой статье отмечено, что у никорандила «в качестве редких нежелательных эффектов описываются тошнота, нарушение работы ЖКТ, недомогание и повышенная утомляемость» [35] и вслед за этим приведены ссылки на три литературных источника, один из которых – работа 2002 г. Как видим, присутствующее в оригинале понятие «serious adverse events» («серьезные неблагоприятные события»), характеризующее поражения ЖКТ, заменено выражениями «нарушения функции» и «нарушения работы», в результате чего создается впечатление, что в РКИ IONA побочное действие никорандила на ЖКТ ограничивалось исключительно функциональными расстройствами.

В пятой статье о неблагоприятном влиянии никорандила на ЖКТ не сообщается, но при этом отмечено, что в РКИ IONA «риск развития тяжелых побочных эффектов оказался

одинаковым в обеих группах» [36]. В данном случае отечественные авторы перевели присутствующее в оригинале понятие «serious adverse events» как «тяжелые побочные эффекты», опустив при этом вторую часть фразы, в которой говорится о гастроинтестинальных событиях. В результате содержание оригинала оказалось существенно искаженным. Напомним, что «adverse events» (русскоязычные эквиваленты: «неблагоприятные события», «нежелательные явления») – более широкое понятие, чем «side effects» («побочные эффекты») или «adverse drug reactions» («нежелательные лекарственные реакции»): два последних понятия («side effects» и «adverse drug reactions») предполагают наличие причинно-следственной связи с приемом лекарственного препарата, а для первого понятия («adverse events») такая связь не обязательна [38,39]. В работе с описанием дизайна РКИ IONA (2001 г.) подчеркивается, что к серьезным неблагоприятным событиям в исследовании были отнесены все важные, с медицинской точки зрения, события (important medical events), в том числе сердечно-сосудистые [40]. Из приведенных в публикации 2002 г. данных следует, что в группе никорандила, по сравнению с группой плацебо, количество всех сердечно-сосудистых событий было на 58 меньше (378 и 436, соответственно; табл. 2), а количество гастроинтестинальных событий – на 62 больше (194 и 132, соответственно) [4]. Иными словами, на каждое предотвращенное никорандилом сердечно-сосудистое событие приходилось примерно одно вызванное им же неблагоприятное событие с локализацией в ЖКТ. Естественно, что при объединении и тех, и других в общую категорию «серьезные неблагоприятные события», их частота, а соответственно и риск развития, в группах никорандила и плацебо оказываются одинаковыми. Однако это не означает, что риск развития побочных эффектов тоже одинаковый: в группе никорандила частота гастроинтестинальных событий ($194/2565=7,6\%$) почти в полтора раза больше, чем в группе плацебо ($132/2561=5,2\%$): относительный риск (relative risk) – 1,47; 95% ДИ – 1,18-1,82 [41]. И можно заключить, что эти различия, вероятнее всего, обусловлены побочным действием никорандила, подобно тому, как снижение частоты всех сердечно-сосудистых событий на 14% (отношение риска – 0,86; 95% ДИ – 0,75-0,98; табл. 2) обусловлено его терапевтическим действием.

В отличие от пяти процитированных статей, в шестой статье фраза из работы 2002 г. представлена не в интерпретированном виде, а приведена полностью, причем даже усилена, по сравнению с оригиналом, за счет замены термина «серьезные неблагоприятные события» более узким понятием «тяжелые побочные реакции»: «Частота развития выраженных нежелательных реакций была одинаковой в обеих группах, однако тяжелые побочные реакции ЖКТ чаще регистрировались в группе никорандила, чем в группе плацебо (соответственно у 194 и 132 больных)» [37]. Казалось бы, отечественный читатель хотя бы в этой статье проинформирован, пусть и ценой недостаточно корректного перевода, о том, что в РКИ IONA никорандил вызывал нечто более существенное, чем функциональные расстройства ЖКТ. Однако далее в разделе статьи, посвященном побочным эффектам никорандила, без ссылок на какие-либо литературные источники утверждается: «Со стороны пищеварительной системы возможны тошнота, рвота, неприятные ощущения и чувство переполнения в желудке; в

отдельных случаях – повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. Описаны случаи развития афтозного стоматита, но четкого доказательства связи с приемом препарата в настоящее время нет» [37]. В итоге по прочтении статьи остается предполагать, что «тяжелые побочные реакции ЖКТ», зарегистрированные в РКИ IONA – это все те же функциональные расстройства, возможно, даже повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, но не афтозный стоматит и уж тем более не изъязвления других отделов ЖКТ.

Примечательно, что почти сразу вслед за утверждением об отсутствии «в настоящее время» четкого доказательства связи между приемом никорандила и развитием афтозного стоматита авторы статьи, описывая механизм действия препарата, приводят ссылки на два обзора, подготовленные экспертами компании «Adis International Limited» [42,43]. В первом обзоре, опубликованном в 2000 г., указано: «Имеются сообщения о случаях развития язв во рту при лечении никорандилом, но в настоящее время нет четкого доказательства причинно-следственной связи» (в оригинале: «There have been case reports of mouth ulcers developing during nicorandil treatment, but there is at present no clear evidence of a causal relationship») [42]. Во втором обзоре, вышедшем в 2004 г., слов об отсутствии «четкого доказательства» уже нет, а констатируется лишь, что наряду с сообщениями, связывающими никорандил с развитием язв во рту и стоматита, более поздние сообщения показывают, что никорандил может быть также связан с изъязвлением анальной области (в оригинале: «There are case reports linking nicorandil to the development of mouth ulcers and stomatitis, and more recent reports suggest that nicorandil may also be associated with anal ulceration») [43].

По-видимому, фразу об отсутствии четкого доказательства «в настоящее время» авторы отечественной статьи заимствовали из первого обзора, не заметив при этом изменений, появившихся 4 года спустя во втором обзоре, и не обратив внимания на то, что с момента «настоящего времени» минуло более 10 лет (отечественная статья опубликована в 2011 г. [37]). Не исключено также, что при описании влияния никорандила на пищеварительную систему авторы статьи опирались не столько на зарубежные данные, сколько на инструкцию к отечественному препарату, в которой в подразделе «Побочное действие: пищеварительная система» перечислены следующие состояния: «тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, чувство переполнения в желудке, стоматит (крайне редко); в отдельных случаях возможно повышение активности «печёночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), щелочной фосфатазы» [44].

Частый побочный эффект, возникающий редко

В 2013 г. вышли в свет рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по ведению стабильной ИБС [5], в которых в отличие от

предыдущих рекомендаций 2006 г. [45] появились сведения о способности никорандила вызывать изъязвления ЖКТ. Причем, исходя из этих сведений, можно предполагать, что, во-первых, изъязвления ЖКТ – частый побочный эффект никорандила и, во-вторых, этот факт установлен в РКИ IONA. В подразделе рекомендаций, посвященном никорандилу, его влияние на ЖКТ описано одной фразой, не подкрепленной библиографическими ссылками: «Occasional side-effects include oral, intestinal and perianal ulceration» [5], что может быть переведено (близко к тексту оригинала, хотя и не дословно) как «В отдельных случаях побочные эффекты включают оральные, кишечные и перианальные изъязвления». Наряду с этим в таблице, содержащей сведения об основных побочных эффектах (major side-effects) антиишемических средств, в строке, характеризующей никорандил, вслед за словом «никорандил» дана ссылка на работу 2002 г., далее в числе побочных эффектов указаны изъязвления ЖКТ (oral, anal, gastrointestinal ulceration), а в примечании к таблице отмечено, что в ней перечислены очень частые или частые (very frequent or frequent) побочные эффекты [5]. Таким образом, из таблицы следует, что изъязвления ЖКТ относятся к категории «очень частых или частых» побочных эффектов никорандила и эти данные получены в РКИ IONA.

В 2014 г. перевод рекомендаций ESC на русский язык опубликован в Российском кардиологическом журнале (РКЖ) [46]. В переводе табличные сведения о никорандиле воспроизведены точно: после слова «никорандил» идет ссылка на работу 2002 г., далее в числе побочных эффектов указаны «язвы слизистой рта, анальной области, ЖКТ», а в примечании к таблице отмечено, что в ней перечислены «очень частые или частые» побочные эффекты [46]. Вместе с тем фраза из текстовой части рекомендаций («Occasional side-effects include oral, intestinal and perianal ulceration») переведена недостаточно корректно: «Побочные эффекты возникают редко, возможно развитие язвы слизистой полости рта, кишечника и перианальной области» [46].

Как видим, в отечественном переводе появилось слово «редко», отсутствующее в оригинале. Для характеристики побочных эффектов никорандила эксперты ESC использовали прилагательное «occasional» («случайные», «случающиеся время от времени»), а не «rare» («редкие»). Слово «occasional» может быть переведено на русский язык как «редкие», но не в данной ситуации, так как применительно к побочным эффектам лекарственных препаратов прилагательное «редкие» или наречие «редко» являются терминами, имеющими четко очерченные критерии (табл. 1). В русскоязычном переводе рекомендаций ESC это обстоятельство осталось неучтенным, вследствие чего создается впечатление, что европейские эксперты противоречат сами себе, относя изъязвления ЖКТ к категории «редких» и одновременно к категории «очень частых или частых» побочных эффектов никорандила.

Примечательно, что прилагательное «occasional» было использовано при описании никорандила и в рекомендациях ESC по ведению стабильной стенокардии 2006 г. [45], правда, в другом контексте, и тогда при переводе на русский язык не было допущено искажений. В рекомендациях 2006 г. сообщается, что у большинства больных с

вазоспастической стенокардией комбинированная терапия длительно действующими нитратами и высокими дозами антагонистов кальция приводит к улучшению симптомов, а далее указано: «Nicorandil, a potassium channel activator, may also be useful in occasional patients with refractory vasospastic angina» [45]. В русскоязычном переводе, опубликованном в 2007 г. в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», данная фраза передана корректно: «Никорандил, являющийся активатором калиевых каналов, также может оказаться полезным у части больных рефрактерной вазоспастической стенокардией» [47].

Следует отметить, что помимо перевода рекомендаций ESC 2013 г., опубликованного в РКЖ, в отечественных периодических изданиях в 2014 г. появились еще два варианта перевода. В одном из них, опубликованном в региональном журнале, фраза «Occasional side-effects include oral, intestinal and perianal ulceration» переведена, как и в РКЖ, с искажением, но на этот раз противоположным по смыслу и более грубым, так что изъязвления ЖКТ выглядят как едва ли не закономерное следствие приема никорандила: «Непостоянным побочным эффектом является изъязвление в ротовой полости, кишечнике и перианальной области» [48]. В другом варианте перевода фраза из первоисточника воспроизведена корректно: «Иногда побочные эффекты включают оральные, кишечные и перианальные язвы» [49]. Однако данный вариант вряд ли столь же известен отечественному читателю, как содержащий ошибочное утверждение перевод, опубликованный в РКЖ, так как последний кроме журнала размещен также на сайте Российского кардиологического общества в разделе «Рекомендации ESC»¹.

То, что под выражением «occasional side-effects» составители рекомендаций ESC 2013 г. не подразумевали «редкие побочные эффекты», стало окончательно ясно в 2016 г., когда в систематическом обзоре U. Pisano и соавт. были наконец-то частично обнародованы сведения о «гастроинтестинальных событиях», зарегистрированных в РКИ IONA. Ссылаясь на неопубликованные результаты исследования, авторы обзора привели ряд показателей, свидетельствующих о том, что в РКИ IONA прием никорандила сопровождался многократным увеличением риска развития изъязвлений ЖКТ (табл. 3)² [1]. Несколько озадачивающим может показаться включение в число изъязвлений ЖКТ дивертикулярной болезни и дивертикулита (табл. 3). Авторы обзора объясняют это тем, что учитывая типичный возраст пациентов, получающих никорандил, симптомы никорандил-индуцированных изъязвлений нижних отделов ЖКТ могли быть истолкованы врачами как обострение дивертикулярной болезни, причем, как показано в более поздних исследованиях, в период обострения дивертикулярной болезни прием никорандила усугубляет ее течение, повышая риск образования свищей [1].

¹ http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf (дата обращения: 20.03.2019).

² В обзоре данные об изъязвлениях ЖКТ приведены в тексте [1]; для большей наглядности мы суммировали их в таблице.

Таблица 3. Изъязвления ЖКТ, зарегистрированные в РКИ ЮНА

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

ДИ – доверительный интервал. Адаптировано из [1]; величины ДИ и p рассчитаны нами.

Очевидно, что при отдельном рассмотрении каждый из приведенных в таблице 3 показателей должен быть классифицирован как «нечастая» (uncommon, infrequent) НЛР (табл. 1). Вместе с тем, при суммировании всех трех показателей и вычитании из полученной суммы соответствующих показателей в группе плацебо получаем, что частота изъязвлений ЖКТ, вызванных собственно никорандилом, в целом составляет 1,1% (28/2565). Полученная величина соответствует категории «частая (common, frequent)» НЛР (табл. 1). Следовательно, составители рекомендаций ESC 2013 г. совершенно обоснованно включили «оральные, анальные, гастроинтестинальные изъязвления» (oral, anal, gastrointestinal ulceration) в число частых (frequent) побочных эффектов никорандила, зарегистрированных в РКИ ЮНА. Недостаточно корректной в данном случае является лишь ссылка на работу 2002 г. [4], в которой эти сведения не были конкретизированы и остались скрытыми под термином «серьезные неблагоприятные события» (serious adverse events).

Примечательно, что систематический обзор, из которого взяты приведенные показатели и который полностью посвящен неблагоприятному влиянию никорандила на ЖКТ, с момента опубликования online в феврале 2016 г. индексируется в общедоступных базах данных (PubMed, Google Scholar). Несмотря на это, обзор остался незамеченным авторами десятков отечественных статей о никорандиле, вышедших в период с весны 2016 г. и до конца 2018 г. (первая отечественная публикация со ссылкой на обзор появилась только в 2019 г. [50]).

Заключение

Характерной особенностью отечественных публикаций 2009-2018 гг. является игнорирование и/или недооценка зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила, что в совокупности с инструкцией к отечественному препарату, в которой упомянут только «стоматит» с пометкой «крайне редко», может препятствовать формированию соответствующей настороженности у врачей и своевременному распознаванию побочных эффектов терапии.

Список литературы

1. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016; 33(3): 320-44. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9. Epub 2016 Feb 9.
2. Babic V., Petitpain N., Guy C., Trechot P., Bursztejn A.C., Faillie J.L., et al. Nicorandil-induced ulcerations: a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. *Int Wound J* 2018; 15(4): 508-18. doi: 10.1111/iwj.12845.
3. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. *Drugs* 2011; 71(9): 1105-19. doi: 10.2165/11592300-000000000-00000.
4. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.
5. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
6. Нифонтов Е.М., Андреев Я.В. Применение открывателя АТФ-зависимых калиевых каналов никорандила для лечения ишемической болезни сердца. *Российский семейный врач* 2014; 18(3): 18-22.
7. Лупанов В.П. Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача* 2011; (8): 44-8.
8. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение хронической стабильной стенокардии (обзор). *Медицинский совет* 2017; (12): 68-74.
9. Минушкина Л.О., Иосава И.К., Сидоренко Б.А. Никорандил в лечении больных со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2017; (1): 114-9.
10. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца. *РМЖ* 2013; 21(4): 170-4.
11. Reichert S., Antunes A., Trechot P., Barbaud A., Weber M., Schmutz J.-L. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997; 7(2): 132-3.
12. Волков Е.А., Бутова В.Г., Позднякова Т.И., Дзугаева И.И. Клинические рекомендации (протокол лечения) при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. *Российский стоматологический журнал* 2014; (5): 35-49.
13. Agbo-Godeau S., Joly P., Lauret P., Szpirglas R., Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352(9140): 1598-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61045-8.
14. Desruelles F., Bahadoran P., Lacour J.P., Perrin C., Santini J., Ortonne J.P. Giant oral aphthous ulcers induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998; 138(4): 712-3. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02198.x.
15. Gupta A., Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000; 29(4): 372-3. doi: 10.1093/ageing/29.4.372.
16. Boulinguez S., Sommet A., Bédane C., Viraben R., Bonnetblanc J.M. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(8): 482-5. doi:10.1034/j.1600-0714.2003.00166.x.

17. Healy C.M., Smyth Y., Flint S.R. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004; 90(7): e38. doi: 10.1136/hrt.2003.031831.
18. Council for International Organizations of Medical Sciences. Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva, 2001; 381 p.
19. Dunn N., Freemantle S., Pearce G., Wilton L.V., Mann R.D. Safety profile of nicorandil – prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8(3): 197-205. doi: 10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<197:AID-PDS422>3.0.CO;2-T.
20. Colvin H.S., Barakat T., Moussa O., Babu H., Slaughter T., Palmer J.G., et al. Nicorandil associated anal ulcers: an estimate of incidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94(3): 170-2. doi:10.1308/003588412X13171221501573.
21. Claeys A., Weber-Muller F., Trechot P., Cuny J.F., Georges M.Y., Barbaud A., et al. Cutaneous, perivulvar and perianal ulcerations induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 2006; 155(2): 494-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07363.x.
22. Jennesseaux I., Carre-Gislard D., Bravard P. Nicorandil-induced cutaneous ulceration on a pacemaker implantation wound. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135(2): 131-3. doi:10.1016/j.annder.2007.06.008.
23. Abdelrazeq A.S., Owen C., Smith L., McAdam J.G., Pearson H.J., Leveson S.H. Nicorandil-associated para-stomal ulceration: case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(12): 1293-5. doi: 10.1097/01.meg.0000243880.02197.8b.
24. Birnie A., Dearing N., Littlewood S., Carlin E. Nicorandil-induced ulceration of the penis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(2): 215-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02650.x.
25. McKenna D.J., Donnelly J., Armstrong D.K. Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 394-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07643.x.
26. Trechot P., Bazard M.C., Petitpain N., Trechot F., Javot L., Angioi K. Conjunctival and corneal ulcerations: keep a sharp eye on nicorandil. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(3): 463-4. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301302.
27. King P.M., Suttie S.A., Jansen J.O., Watson A.J. Perforation of the terminal ileum: a possible complication of nicorandil therapy. *Surgeon* 2004; 2(1): 56-7. doi: 10.1016/s1479-666x(04)80140-9.
28. Ogden S., Mukasa Y., Lyon C.C., Coulson I.H. Nicorandil-induced peristomal ulcers: is nicorandil also associated with gastrointestinal fistula formation? *Br J Dermatol* 2007; 156(3): 608-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07698.x.
29. Kamath S., Kembrey K., Bhagwandas K. Perianal fistula, colorectal surgery and nicorandil. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(2): 192-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02548.x.
30. Williams C., Tamuno P., Smith A.J., Walker S.L., Lyon C.C. Perianal ulceration and other cutaneous ulcerations complicating nicorandil therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-7. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.034.
31. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В., Концевая А.В., Лишута А.С. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(5): 2-72.
32. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012; 8(3): 457-62. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462.
33. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Роль альтернативных подходов к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2013; (11): 84-9.

34. Гиляревский С.Р., Резван В.В., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Современные подходы к противоишемической терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Медицинский алфавит* 2013; 2(21): 15-20.
35. Белоусов Ю.Б. Применение никорандила при сердечно-сосудистых заболеваниях и оптимизация схем его назначения. *Архивъ внутренней медицины* 2012; (1): 46-52. doi:10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52.
36. Минушкина Л.О., Сидоренко Б.А. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2013; 53(5): 69-73.
37. Малышева А.М., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Применение никорандила – препарата с дополнительными кардиопротективными свойствами – у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2011; 83(9): 14-9.
38. Надлежащая клиническая практика. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005. М.: Стандартинформ, 2006; 39 с.
39. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(3): 306-13. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.
40. 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.
41. National Clinical Guidelines Centre (UK). Stable angina: methods, evidence & guidance (NICE Clinical Guidelines, No. 126). London: Royal College of Physicians (UK), 2011; 468 p.
42. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60(4): 955-74. doi:10.2165/00003495-200060040-00007.
43. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-55. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
44. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Кординик (никорандил). [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3d2d96-e1e8-4c3d-9fb4-0936e2b75829&t= (дата обращения: 20.03.2019).
45. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., 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; 27(11): 1341-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehl001.
46. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. и др. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; (7): 7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
47. Fox K., Garcia M., Ardissimo D., Buszman P., Camici P., Crea F. и др. Рекомендации по ведению больных стабильной стенокардией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3(1): 69-100. doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-1-69-100.
48. Миронов В.А., Миронова Т.Ф., Павлова И.В., Куватова Е.В. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии напряжения (2013). Адаптированный перевод. *Вестник Челябинской областной клинической больницы* 2014; 26(3): 85-95.
49. Лупанов В.П. Новые Европейские методические рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *PMЖ* 2014; 22(2): 98-105.

50. Петрова Е.Д., Платонова М.Д., Бельдиев С.Н., Егорова И.В. Описание ulcerогенных эффектов никорандила в европейской и отечественной инструкциях по медицинскому применению препарата. Молодежь и медицинская наука: статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Тверь, 22 сентября 2018 г.). Тверь, 2019. С. 314-17.

The reflection of foreign data on nicorandil-induced ulcerations in Russian publications in 2009-2018 years

Bel'diev S.N.

PhD, Associate Professor, Chair for therapy and cardiology

Egorova I. V.

PhD, Assistant, Chair for therapy and cardiology

Gavrilenko N. G.

PhD, Associate Professor, Chair for foreign and Latin languages

Berezina E. I.

PhD, Associate Professor, Chair for therapy and cardiology

Medvedeva I. V.

PhD, Associate Professor, Chair for therapy and cardiology

Platonov D. Yu.

MD, Head, Chair for therapy and cardiology

Tver State Medical University, Tver, Russia

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

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

Since 1997 many clinical cases have been described in foreign literature indicating that the antianginal drug nicorandil can cause gastrointestinal (GI) ulcerations, as well as ulcerations outside the GI tract. Relatively recently data have been presented that in a randomized, double-blind, placebo-controlled IONA trial (Impact of Nicorandil in Angina), the main results of which had been published in 2002, nicorandil had significantly increased the risk of GI ulcerations. The paper discusses in detailed examples how these foreign data are presented in Russian publications.

Keywords: nicorandil, ulceration, translation equivalence

References

1. Pisano U., Deosaran J., Leslie S.J., Rushworth G.F., Stewart D., Ford I., et al. Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther* 2016 Mar; 33(3): 320-44. doi: 10.1007/s12325-016-0294-9. Epub 2016 Feb 9.
2. Babic V., Petitpain N., Guy C., Trechot P., Bursztejn A.C., Faillie J.L., et al. Nicorandil-induced ulcerations: a 10-year observational study of all cases spontaneously reported to the French pharmacovigilance network. *Int Wound J* 2018; 15(4): 508-18. doi: 10.1111/iwj.12845.

3. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. *Drugs* 2011; 71(9): 1105-19. doi: 10.2165/11592300-000000000-00000.
4. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9314): 1269-75. doi: 10.1016/s1062-1458(02)00678-5.
5. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
6. Nifontov E.M., Andreev Ja.V. Primenenie otkryvatelja ATF-zavisimyh kalievyh kanalov nikorandila dlja lechenija ishemicheskoy boleznj serdca [The application of ATP-sensitive potassium channels' opener nicorandil in treatment of coronary heart disease]. *Rossijskij semejnij vrach [Russian Family Doctor]* 2014; 18(3): 18-22. (In Russ.)
7. Lupanov V.P. Primenenie nikorandila – aktivatora kalievyh kanalov – v lechenii bol'nyh s ishemicheskoy bolezn'ju serdca [The use of nicorandil – an activator of potassium channels – in the treatment of patients with ischemic heart disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha [Directory of polyclinic doctor]* 2011; (8): 44-8. (In Russ)
8. Lupanov V.P. Sovremennoe medikamentoznoe lechenie hronicheskoy stabil'noj stenokardii (obzor) [Modern drug therapy of the chronic stable angina (review)]. *Medicinskij sovet [Medical Council]* 2017; (12): 68-74. (In Russ)
9. Minushkina L.O., Iosava I.K., Sidorenko B.A. Nikorandil v lechenii bol'nyh so stabil'noj ishemicheskoy bolezn'ju serdca [Nicorandil in the treatment of patients with stable ischemic heart disease]. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik [Kremlin medicine. Clinical bulletin]* 2017; (1): 114-9. (In Russ)
10. Lupanov V.P. Sovremennoe medikamentoznoe lechenie stabil'noj ishemicheskoy boleznj serdca [Modern medical treatment of stable ischemic heart disease]. *RMJ [Russian Medical Journal]* 2013; 21(4): 170-4. (In Russ)
11. Reichert S., Antunes A., Trechot P., Barbaud A., Weber M., Schmutz J.-L. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997; 7(2): 132-3.
12. Volkov E.A., Butova V.G., Pozdnyakova T.I., Dzugaeva I.I. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) pri hronicheskom recidivirujushhem aftoznom stomatite [Clinical recommendations (treatment protocol) for chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Journal of Dentistry]* 2014; (5): 35-49. (In Russ.)
13. Agbo-Godeau S., Joly P., Lauret P., Szpirglas R., Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352(9140): 1598-9. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61045-8.
14. Desruelles F., Bahadoran P., Lacour J.P., Perrin C., Santini J., Ortonne J.P. Giant oral aphthous ulcers induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998; 138(4): 712-3. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02198.x.
15. Gupta A., Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000; 29(4): 372-3. doi: 10.1093/ageing/29.4.372.
16. Boulinguez S., Sommet A., Bédane C., Viraben R., Bonnetblanc J.M. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(8): 482-5. doi:10.1034/j.1600-0714.2003.00166.x.
17. Healy C.M., Smyth Y., Flint S.R. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004; 90(7): e38. doi: 10.1136/hrt.2003.031831.
18. Council for International Organizations of Medical Sciences. Current challenges in pharmacovigilance: pragmatic approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva, 2001; 381 p.

19. Dunn N., Freemantle S., Pearce G., Wilton L.V., Mann R.D. Safety profile of nicorandil – prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8(3): 197-205. doi: 10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<197::AID-PDS422>3.0.CO;2-T.
20. Colvin H.S., Barakat T., Moussa O., Babu H., Slaughter T., Palmer J.G., et al. Nicorandil associated anal ulcers: an estimate of incidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94(3): 170-2. doi:10.1308/003588412X13171221501573.
21. Claeys A., Weber-Muller F., Trechot P., Cuny J.F., Georges M.Y., Barbaud A., et al. Cutaneous, perivulvar and perianal ulcerations induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 2006; 155(2): 494-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07363.x.
22. Jennesseaux I., Carre-Gislard D., Bravard P. Nicorandil-induced cutaneous ulceration on a pacemaker implantation wound. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135(2): 131-3. doi:10.1016/j.annder.2007.06.008. (In French)
23. Abdelrazeq A.S., Owen C., Smith L., McAdam J.G., Pearson H.J., Leveson S.H. Nicorandil-associated para-stomal ulceration: case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(12): 1293-5. doi: 10.1097/01.meg.0000243880.02197.8b.
24. Birnie A., Dearing N., Littlewood S., Carlin E. Nicorandil-induced ulceration of the penis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(2): 215-6. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02650.x.
25. McKenna D.J., Donnelly J., Armstrong D.K. Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol* 2007; 156(2): 394-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07643.x.
26. Trechot P., Bazard M.C., Petitpain N., Trechot F., Javot L., Angioi K. Conjunctival and corneal ulcerations: keep a sharp eye on nicorandil. *Br J Ophthalmol* 2012; 96(3): 463-4. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301302.
27. King P.M., Suttie S.A., Jansen J.O., Watson A.J. Perforation of the terminal ileum: a possible complication of nicorandil therapy. *Surgeon* 2004; 2(1): 56-7. doi: 10.1016/s1479-666x(04)80140-9.
28. Ogden S., Mukasa Y., Lyon C.C., Coulson I.H. Nicorandil-induced peristomal ulcers: is nicorandil also associated with gastrointestinal fistula formation? *Br J Dermatol* 2007; 156(3): 608-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07698.x.
29. Kamath S., Kembrey K., Bhagwandas K. Perianal fistula, colorectal surgery and nicorandil. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(2): 192-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02548.x.
30. Williams C., Tamuno P., Smith A.J., Walker S.L., Lyon C.C. Perianal ulceration and other cutaneous ulcerations complicating nicorandil therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-7. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.034.
31. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Lukina Ju.V., Koncevaja A.V., Lishuta A.S., et al. Jeffektivnost' i bezopasnost' lekarstvennoj terapii pri pervichnoj i vtorichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij [Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2011; 7(5): 2-72. (In Russ.)
32. Gilyarevskiy S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M. Problema vybora optimal'noj lekarstvennoj terapii u bol'nyh so stabil'nym techeniem ishemicheskoj bolezni serdca [The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2012; 8(3): 457-62. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-457-462. (In Russ.)
33. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. The role of alternative approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease. *Kardiologija [Cardiology]* 2013; (11): 84-9. (In Russ.)
34. Gilyarevskiy S.R., Rezvan V.V., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. Sovremennye podhody k protivoischemicheskoj terapii u bol'nyh so stabil'nym techeniem ishemicheskoj bolezni serdca [The modern approaches to anti-ischemic therapy in patients with stable course of ischemic heart disease]. *Medicinskij alfavit [Medical Alphabet]* 2013; 2(21): 15-20. (In Russ.)

35. Belousov Ju.B. Primenenie nikorandila pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah i optimizacija shem ego naznachenija [The use of nicorandil in cardiovascular diseases and the optimization of schemes of its administration]. *Arhiv vnutrennej mediciny [The Russian Archives of Internal Medicine]* 2012; (1): 46-52. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-46-52. (In Russ.)
36. Minushkina L.O., Sidorenko B.A. Nikorandil v lechenii bol'nyh ishemicheskoy bolezn'ju serdca [Nicorandil in the treatment of patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija [Cardiology]* 2013; 53(5): 69-73. (In Russ.)
37. Malysheva A.M., Martsevich S.Ju., Ginzburg M.L. Primenenie nikorandila – preparata s dopolnitel'nymi kardioprotektivnymi svojstvami – u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca [Cardioprotective drug nicorandil in coronary heart disease]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]* 2011; 83(9): 14-9. (In Russ.)
38. Nadležashhaja klinicheskaja praktika. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii GOST R 52379-2005 [Good clinical practice. Russian national standard GOST R 52379-2005]. M.: Standartinform, 2006; 39 p. (In Russ.)
39. Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V., Zagrebelnyy A.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Ju. Nezhelatel'nye javlenija lekarstvennoj terapii (pervye rezul'taty issledovanija po dannym ambulatornogo registra PROFIL') [Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register)]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2016; 12(3): 306-13. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313. (In Russ.)
40. 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.
41. National Clinical Guidelines Centre (UK). Stable angina: methods, evidence & guidance (NICE Clinical Guidelines, No. 126). London: Royal College of Physicians (UK), 2011; 468 p.
42. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60(4): 955-74. doi:10.2165/00003495-200060040-00007.
43. Simpson D., Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs* 2004; 64(17): 1941-55. doi:10.2165/00003495-200464170-00012.
44. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Kordinik (nikorandil) [State Register of Medicines (Russian Federation). Instructions for medical use of the drug Kordinik (nicorandil)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3d2d96-e1e8-4c3d-9fb4-0936e2b75829&t= Accessed: 03/20/2019. (In Russ.)
45. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., Buszman P., Camici P.G., Crea F., 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; 27(11): 1341-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehl001.
46. Rekomendacii po lecheniju stabil'noj ishemicheskoy bolezn'i serdca. ESC 2013 [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2014; (7): 7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79. (In Russ.)
47. Fox K., Garcia M., Ardissimo D., Buszman P., Camici P., Crea F. et al. Rekomendacii po vedeniju bol'nyh stabil'noj stenokardiej [Guidelines on the management of stable angina pectoris]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2007; 3(1): 69-100. doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-1-69-100. (In Russ.)
48. Mironov V.A., Mironova T.F., Pavlova I.V., Kuvatova E.V. Rekomendacii Evropejskogo obshhestva kardiologov po diagnostike i lecheniju stabil'noj stenokardii naprjazhenija (2013) Adaptirovannyj perevod. [European Society of Cardiology guidelines on the diagnosis and treatment of stable angina pectoris (2013). Adapted translation]. *Vestnik Cheljabinskoy oblastnoj klinicheskoy bol'nicy [Bulletin of Chelyabinsk regional clinical hospital]* 2014; 26(3): 85-95. (In Russ.)

49. Lupanov V.P. Novye Evropejskie metodicheskie rekomendacii 2013 g. po lecheniju stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdca [New European guidelines 2013 on the treatment of stable ischemic heart disease]. *RMZh [Russian Medical Journal]* 2014; 22(2): 98-105. (In Russ.)

50. Petrova E.D., Platonova M.D., Bel'diev S.N., Egorova I.V. Opisanie ul'cerogennyh jeffektov nikorandila v evropejskoj i otechestvennoj instrukcijah po medicinskomu primeneniju preparata [Description of nicorandil-induced ulceration in European and Russian instructions for the medical use of the drug]. *Molodezh' i medicinskaja nauka: stat'i VI Vserossijskoj mezhvuzovskoj nauchno-prakticheskoj konferencii molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem (Tver', 22 sentjabrja 2018 g.)* [Youth and medical science: articles of VI Russian inter-university scientific and practical conference of young scientists with international participation (Tver, September 22, 2018)]. Tver', 2019. P. 314-17. (In Russ.)