Місце нікорандилу в терапії кардіальної патології

Стенокардія є найчастішим симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС) – основної причини захворюваності та смертності у всьому світі. Поширеність стабільної стенокардії збільшується з віком, при цьому приблизно у 10% випадків вона може бути резистентною до стандартного лікування, спрямованого на поліпшення прогнозу та зменшення симптомів. Фармакотерапія включає антиангінальні препарати на додаток до антиагрегантів, бета-адреноблокаторів і блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Протиішемічними засобами першого вибору є бета-блокатори (або недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів) та нітрати, тоді як одним із додаткових препаратів другого ряду є нікорандил, який широко вивчали у рандомізованих дослідженнях та клінічній практиці.

Вплив на коронарну вазодилатацію

Вплив нікорандилу на коронарну вазодилатацію відомий ще з кінця 1970-х рр. (Uchida et al., 1978). Нікорандил, ефір нікотинаміду – судинорозширювальний засіб із подвійним механізмом дії, що викликає релаксацію гладких тонічних м'язів судин як у венозних, так і артеріальних судинах. Завдяки нітратній частині молекули він збільшує кількість циклічного гуанозинмонофосфату, що приводить до розслаблення гладкої мускулатури судин та загальної ємності судин зі зменшенням попереднього навантаження.

Окрім того, нікорандил сприяє відкриттю мітохондріальних калієвих аденозинтрифосфатних (К-АТФ) каналів, що зумовлює гіперполяризацію клітинних мембран судин з ефектом розслаблення м'язів артерій. Це сприяє розширенню артерій та зниженню тиску після навантаження, а також захисту міоцитів.

Препарат демонструє ефективність, еквівалентну класичним антиангінальним засобам. Завдяки цьому його застосовують при різних серцево-судинних захворюваннях та станах, зокрема варіантній або нестабільній стенокардії, пошкодженнях, викликаних реперфузією, після коронарної ангіопластики чи тромболізису. В різних клінічних ситуаціях захисні ефекти нікорандилу можуть бути зумовлені як здатністю до відкриття К-АТФ-каналів, так і донорством оксиду азоту (NO).

Переважання або участь будь-якого із зазначених механізмів залежить від використовуваної дози нікорандилу, локалізації патологічних станів тощо. Було показано, що захист, який забезпечується нікорандилом, переважно пов'язаний із відкриттям К-АТФ-каналів у експериментальних моделях міокардіального і легеневого фіброзу, а також ниркового пошкодження або гломерулонефриту, тоді як донорство NO переважає як механізм захисту при фіброзі печінки і запальних захворюваннях кишечника (Ahmed et al., 2019).

Нікорандил вважається препаратом другої лінії терапії у пацієнтів зі стабільною стенокардією, коли вони не переносять чи не можуть використовувати β-блокатори (або антагоністи кальцієвих каналів, такі як верапаміл та дилтіазем), або ж коли вони недостатньо реагують на препарати першого ряду (da Silva 2017). У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні в 402 хворих на стабільну стенокардію було продемонстроване зниження кількості ішемічних атак серед тих, хто приймав нікорандил протягом 12 тижнів на додаток до стандартного антиангінального лікування (Jiang et al., 2016).

Нікорандил сприяє поліпшенню коронарної мікросудинної дисфункції. Його клінічні ефекти і безпеку було вивчено в осіб із кардіальним синдромом Х (мікроваскулярною стенокардією). До метааналізу увійшло 24 рандомізованих контрольованих випробування за участю 2323 пацієнтів. Основними результатами були поліпшення симптомів стенокардії, даних електрокардіограми (ЕКГ) у спокої та збільшення проміжку до депресії сегмента ST на 1 мм під час тесту на біговій доріжці. Крім того, нікорандил показав зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення рівня NO. Про серйозні побічні ефекти лікарського засобу не повідомлялося.

Таким чином, було зроблено висновок, що нікорандил демонструє потенціал щодо поліпшення симптомів стенокардії, ЕКГ та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із мікроваскулярною стенокардією (Jia et al., 2020).

Лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда

Інвалідизація, захворюваність і смертність від ІХС мають тенденцію до щорічного зростання (Zhao et al., 2019). Як відомо, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є одним із найчастіше використовуваних методів лікування ІХС. Однак такий потенційний недолік, як пошкодження міокарда, спричинене ЧКВ, є вельми серйозною проблемою. Це може бути пов'язано із дистальною емболізацією мікросудин, ураженням ендотелію судин, спазмом коронарної артерії, бічною оклюзією, викликаною зміщенням бляшок, а також реперфузійним пошкодженням тканин. Своєю чергою рання реперфузія міокарда при ЧКВ покращує прогноз пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) і є найкращою стратегією щодо зменшення розміру інфаркту.

Декілька препаратів були протестовані для запобігання або полегшення зазначених пошкоджень, але позитивних результатів не отримано (Wall et al., 1994; Zeymer et al., 2001). Натомість згодом у фундаментальних та клінічних дослідженнях було продемонстровано кардіопротекторну дію нікорандилу в пацієнтів із ГІМ після ЧКВ (Sugimoto et al., 2003; Kim et al., 2012; Miyoshi et al., 2017).

Метааналіз 24 досліджень за участю 2965 хворих на ГІМ показав, що лікування нікорандилом значно знижувало частоту виникнення реперфузійної аритмії після реперфузії, покращувало фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та індекс кінцевого систолічного об'єму ЛШ, а також зменшувало кількість серйозних серцево-судинних (СС) подій і СС-смерті (Zhou et al., 2020).

Таким чином, у пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ, застосування нікорандилу покращує реперфузію міокарда, серцеву функцію і клінічні наслідки ГІМ (Zhao et al., 2019).

Пацієнти із ГІМ після ЧКВ: порівняння нікорандилу та нітратів

Як було зазначено вище, нікорандил має фармакологічно сприятливу дію на ішемізований міокард. У цьому контексті цікавими є результати дослідження, в якому порівнювали розмір інфаркту і ступінь набряку в 52 пацієнтів із ГІМ (Yamada et al., 2015). Хворим було проведено екстрене ЧКВ та призначено нікорандил або ізосорбіду динітрат (із можливістю самостійного вибору) безпосередньо перед реперфузією. Дані контролювали за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця.

Слід зазначити, що у цій роботі було підтверджено поширеність набряку в осіб із ГІМ, що перенесли екстрене ЧКВ. Хоча клінічне значення постінфарктного набряку міокарда ще повністю не встановлене, експериментальні дослідження показали, що інтерстиціальний набряк міокарда ЛШ викликає як систолічну, так і діастолічну дисфункцію ЛШ, збільшує опір коронарних судин і спричиняє фатальні аритмії через укорочення рефрактерного періоду. Механічні зміни підвищують жорсткість міокарда як наслідок надмірного розподілу води у міжклітинному просторі, що призводить до збільшення відстані дифузії, необхідної для доставки кисню у міоцити. Отже, набряк в ішемізованому міокарді може бути пов'язаний із небажаними явищами безпосередньо після початку захворювання.

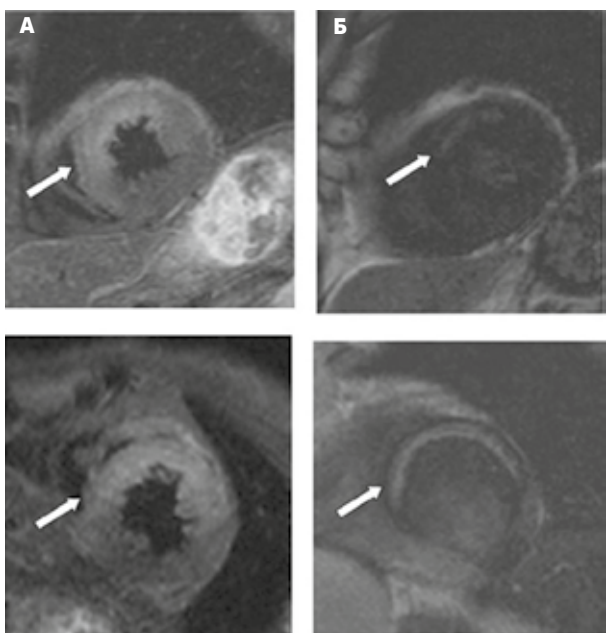

Рисунок. МРТ серця пацієнтів із гострим переднім ІМ, які отримували нікорандил (чоловік, 75 років, верхній ряд) та ізосорбіду динітрат (чоловік, 71 рік, нижній ряд): А – набряк міокарда, Б – область ІМ

Примітка: Адаптовано за Yamada et al., 2015.

Для оцінки зон інфаркту і набряку зображення МРТ за короткою віссю (DE) і T2-weight (T2w) були отримані через 6,1±2,4 доби після початку ІМ. Спостерігалася значна кореляція між піковим рівнем креатинінкінази (КК) і розміром інфаркту на DE МРТ ($r=0,62$; $p<0,05$), а також розміром набряку на T2w ($r=0,70$; $p<0,05$) у 28 пацієнтів, які отримували нікорандил. Аналогічний зв'язок мав місце між піковим рівнем КК і розміром інфаркту на DE МРТ ($r=0,84$; $p<0,05$), а також розміром набряку на МРТ T2w ($r=0,84$; $p<0,05$) у 24 хворих, які отримували ізосорбіду динітрат.

Максимальна концентрація КК була значно нижчою у пацієнтів, що отримували нікорандил, порівняно з такими групи нітрату (1991±1402 та 2785±2121 МО/л відповідно; $p=0,03$). Розмір набряку на T2w МРТ та інфаркту на DE МРТ також був значно меншим в осіб, які використовували нікорандил порівняно із тими, хто отримував ізосорбіду динітрат (17,7±9,9; 21,9±13,7%; $p=0,03$ та 10,3±6,0; 12,7±6,9%; $p=0,03$ відповідно) (рисунок).

Отримані результати свідчать про переваги застосування нікорандилу над нітратами. До того ж, як відомо, суттєвим обмеженням використання останніх є розвиток толерантності на відміну від нікорандилу (Tarkin, Kaski, 2016).

Слід зазначити, що реперфузійне пошкодження визначається як пов'язане з реперфузією розширення або погіршення ішемічного ураження серця, що призводить до зниження скорочувальної здатності, підвищення аритмогенного порогу, перетворення ушкодження міоцитів зі зворотного на незворотне, а також до дисфункції мікросудин. Представлене дослідження показало, що наявність і кількість мікроваскулярної обструкції у групі никоранділу були значно меншими, ніж на тлі використання нітратів. Отримані результати можна пояснити захисними ефектами нікорандилу, зокрема здатністю запобігати уповільненню коронарного кровотоку, насамперед шляхом розширення дрібних судин (<100 мкм) (Akai et al., 1995).

На додаток, нікорандил має фармакологічні ефекти, які можна порівняти з ішемічним прекондиціонуванням, зокрема, завдяки здатності відкривати К-АТФ-канали. Таким чином він запобігає реперфузійному пошкодженню та захищає міокард (Liu et al., 1998). В ішемізованому міокарді К-АТФ-канали активуються за рахунок внутрішньоклітинного виснаження АТФ і збільшення відтоку калію, тим самим скорочуючи тривалість потенціалу дії та знижуючи приплив кальцію до міоцитів, що є одним із механізмів кардіопротекторної дії нікорандилу. Отже, зменшення мікроваскулярної обструкції може запобігти майбутнім несприятливим СС-подіям у пацієнтів із ГІМ.

Таким чином, у хворих на ГІМ, які застосовували нікорандил, було виявлене суттєвіше зменшення розмірів інфаркту та набряку, а також наявності та кількості мікросудинної обструкції в зоні ризику порівняно з тими, хто отримував ізосорбіду динітрат. Отримані результати підтверджують, що внутрішньокоронарні та внутрішньовенні ін'єкції нікорандилу можуть бути корисною додатковою терапією для супроводу ЧКВ в осіб із ГІМ (Yamada et al., 2015).

Висновки

Нікорандил – ефективний засіб другої лінії терапії стабільної стенокардії з доведеним подвійним механізмом дії. У пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ, додавання нікорандилу до реперфузійного лікування покращує реперфузію міокарда, серцеву функцію та віддалений прогноз.

В осіб із ГІМ, що перенесли екстрене ЧКВ, застосування нікорандилу ефективніше сприяє зменшенню розмірів інфаркту, набряку та мікросудинної обструкції порівняно з нітратами, запобігаючи реперфузійному пошкодженню міокарда та іншим несприятливим СС-подіям.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- **Єдиний нікорандил на території України [1]**
- **Антиангінальний препарат з двома механізмами дії [2]**
- **Покращує прогноз ІХС [3]**

UA-NICO-IMI-092020-003

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020
2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

acino