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

Прекондиціонування міокарда у пацієнтів кардіологічного профілю: можливості нікорандилу

Міокард має вроджені фізіологічні адаптивні механізми, що роблять його більш стійким до ішемічного пошкодження. Один із них – ішемічне прекондиціонування, при якому захист ішемізованого міокарда забезпечується попередніми короткими періодами сублетальної ішемії, що розділені періодами реперфузії. Однак у клінічній практиці різні патологічні процеси, супутні захворювання, а також характер проведеної терапії можуть чинити істотний вплив на ішемічне прекондиціонування, а саме блокувати, або ж навпаки – ініціювати.

Феномен ішемічного прекондиціонування

Повідомлення про феномен ішемічного прекондиціонування з'явилися у 1980-х рр. XX ст. (Murry et al., 1986). В експериментальній моделі на серці собаки міокард, що піддався чотирьом послідовним 5-хвилинним епізодами ішемії/реперфузії, надалі був меншою мірою чутливий до некротичного ураження (парадоксальне обмеження розміру інфаркту на 25%) на тлі тривалої ішемії у вигляді 40-хвилинної оклюзії коронарної артерії порівняно з міокардом, що зазнав тільки оклюзії. Однак цей захисний ефект зникав, коли тривалість ішемії доводили до 3 год. Зазначений феномен спостерігався у всіх видів тварин, навіть у тих випадках, коли колатеральний кровотік був відсутній дистальніше місця оклюзії.

Ішемічне прекондиціонування описується як здатність короткочасної ішемії підвищити стійкість міокарда до подальшої тривалої ішемії. Ця «процедура» індукує дві фази кардіопротекції – негайну та відтерміновану:

1. Негайна дія проявляється одразу та триває 2-3 год.
2. Відтермінована дія розвивається в період від 24 до 48 год після впливу коротких періодів ішемії/реперфузії.

При тривалій ішемії та подальшій реперфузії перевантаження іонами кальцію відіграє провідну роль у гіперскорочуваності м'язових волокон. Це призводить до розривів сарколеми та відкриття мітохондріальних пор із транзиторною проникністю (mPTP) у перші хвилини після відновлення кровотоку. До механізму ішемічного прекондиціонування залучено кілька ключових медіаторів, зокрема аденозин, сублетальні активні форми кисню (АФК) та оксид азоту (NO) (Верткін, Кноррінг, 2016).

Отже, ішемічне прекондиціонування захищає міокард шляхом зниження оксидативного стресу під час ішемії та реперфузії за рахунок зменшення відкриття mPTP. У нормальних умовах mPTP закриті, та на мітохондріальній мембрані підтримується певний потенціал і градієнт pH. Коли у відповідь на ішемію різко збільшується утворення АФК, погіршуються мітохондріальні функції, відбувається відкриття mPTP і різні молекули, зокрема протони, безперешкодно надходять всередину мітохондрії. У поєднанні з навантаженням іонами кальцію, яке розвинулося за час ішемії та реперфузії, це призводить до некрозу і апоптозу клітин (Horinaka, 2011; Morciano et al., 2017).

Таким чином, вплив цілої низки тригерів (аденозину, брадикініну, NO, вільних радикалів тощо), які взаємодіють із рецепторами кардіоміоцитів і судинного ендотелію або прямо впливають на активність ферментів, зумовлює активацію різних шляхів проведення внутрішньоклітинного сигналу, в яких беруть участь медіатори і вторинні посередники кондиціонування. Найтиповішими з них є АТФ-залежні K^+-канали (КАТФ) та протеїнкіназа С. Внаслідок цієї активації відбуваються (Hausenloy, 2009):

- поліпшення енергетичного стану ішемізованих кардіоміоцитів;
- зниження перевантаження ішемізованих кардіоміоцитів іонами кальцію;
- зменшення пошкодження мітохондріальних мембран та сарколеми.

Це забезпечує краще виживання міокарда в умовах зниженого забезпечення енергетичними субстратами і киснем.

Механізми прекондиціювання нікорандилом

Одним із препаратів антиангінальної (антиішемічної) дії з доведеним ефектом прекондиціонування міокарда є нітратне похідне нікотинаміду нікорандил (**Нікорель**). З одного боку, він є донатором NO та в низьких фармакологічних дозах, подібно пролонгованим нітратам, викликає переважно дилатацію великих судин, завдяки чому знижує навантаження на лівий шлуночок (ЛШ). З іншого ж, молекула нікорандилу містить фрагмент вітаміну PP (залишок аміду нікотинової кислоти), який при вищих концентраціях відкриває КАТФ гладких м'язів судин і приводить до артеріодилатації здебільшого дрібних судин, знижуючи постнавантаження на ЛШ (Afzal et al., 2016).

У дослідженнях на тваринних моделях ішемії/реперфузії міокарда було продемонстровано, що відкриття мітохондріальних КАТФ (мітo-КАТФ) полегшує ендотеліальну дисфункцію і зменшує некроз міокарда. І навпаки, блокування мітo-КАТФ посилює некроз мікросудин та феномен відсутності рефлексу після ішемічного реперфузійного ушкодження. Нікорандил використовують для прекондиціонування ішемії через його здатність відкривати мітo-КАТФ, що обмежує розмір інфаркту та розвиток подальшого тяжкого ішемічного інсульту (Jiang et al., 2021).

Нікорандил забезпечує безпосередній захист кардіоміоцитів шляхом:

- відкривання мітo-КАТФ та збільшення припливу іонів калію;
- деполяризації мітохондріальної мембрани;
- блокування поглинання мітохондріальних іонів кальцію.

Це сприяє відновленню мітохондріальної функції, продукції АТФ, зменшенню ішемічного пошкодження та запобіганню апоптозу кардіоміоцитів (Ishii et al., 2005). Зокрема, відкриття мітo-КАТФ, індуковане нікорандилом, запускає продукцію низьких рівнів АФК, які не здатні викликати окисне пошкодження (Sánchez-Duarte, 2020).

Крім того, нікорандил уповільнює вивільнення цитохрому С, знижує перевантаження іонами кальцію, збільшує продукцію АТФ та пригнічує її споживання, зменшує відкриття mPTP, вкорочує період ішемічного прекондиціонування та інгібує апоптотичні сигнальні шляхи. Це покращує мітохондріальну функцію та сприяє порятунку міокарда під час реперфузійної терапії (Vaeyens et al., 2020).

Отже, здатність нікорандилу підтримувати цілісність мітохондрій робить його доцільним кандидатом для пригнічення реперфузійного пошкодження мікроциркуляторного русла (Jiang et al., 2021).

Гемодинамічні ефекти

Нікорандил діє на кілька основних гемодинамічних детермінант потреби в кисні, не впливаючи на провідність або скоротливість міокарда. У ранніх дослідженнях наприкінці 1980-х рр. вивчали фізіологію, ефективність, дозозалежність і тривалість дії нікорандилу. Після застосування 20 або 40 мг препарату вимірювали діаметр коронарних артерій в основних епікардіальних артеріях пацієнтів, які перенесли катетеризацію серця з підозрою на ішемічну хворобу серця (ІХС) (Suryapranata et al., 1988). Збільшення середнього діаметра було продемонстроване у проксимальному, середньому і дистальному, а також стенозованих сегментах. Споживання кисню міокардом знизилося на 14 та 22% при використанні нікорандилу в дозах 20 і 40 мг відповідно.

Отже, нікорандил розширює коронарні артерії та при цьому не викликає їх «обкрадання», загострення ішемії міокарда або різкого абстинентного синдрому (Cheng et al., 2021). Максимальний гемодинамічний ефект нікорандилу спостерігається через 1-2 хв після внутрішньовенного введення або через 30-60 хв після одноразового приймання в дозі 20-40 мг і триває протягом 12 год (Верткін, Кноррінг, 2016).

Також доведено, що нікорандил здатний (Sakamoto et al., 2004; Izumiya et al., 2011):

1. Знижувати частоту виникнення аритмій.
2. Зменшувати агрегацію тромбоцитів.
3. Стабілізувати коронарну бляшку.
4. Сприяти зниженню виразності вільнорадикального окислення.
5. Нормалізувати функцію ендотелію і симпатичну нервову активність у серці.

Нікорандил vs нітрати

Клінічні переваги нікорандилу порівняно з нітратами тривалої дії пов'язані з тим, що у ~60% пацієнтів, які приймають нітрати, з часом розвивається повна або часткова толерантність до них. У таких випадках зростають побоювання із приводу несприятливих серцево-судинних результатів при тривалому застосуванні цих препаратів через накопичення вільних радикалів, зростання частоти вазоконстрикції та зворотної стенокардії.

Також може розвинутися псевдотолерантність, що, як вважають, відбувається через (Munzel, 2011):

- контррегуляторні реакції на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи;
- підвищення рівня циркулювальних катехоламінів і вазопресину;
- затримку натрію та збільшення обсягу плазми.

Згідно з даними метааналізу, нітрати пролонгованої дії не перевершують інші антиангінальні засоби щодо поліпшення симптомів і фізичної витривалості (Tarkin, Kaski, 2018). У дослідженні D. Knorr et al. (2011) показано, що нітрати тривалої дії викликають дисфункцію ендотелію за рахунок таких механізмів, як продукція АФК.

Тривала терапія нітратами (18 місяців) у пацієнтів із вилікуваним інфарктом міокарда пов'язана зі збільшенням рецидивів коронарних подій (Cheng et al., 2021). Своєю чергою при довгостроковому прийманні нікорандилу в рекомендованих терапевтичних дозах не спостерігається розвитку толерантності (Cheng et al., 2021).

Крім того, порівняно з нітратами тривалої дії та іншими донаторами NO, такими як молсидомін, нікорандил не викликає ендотеліальної дисфункції, може опосередковувати вазодилатацію на рівні мікроциркуляції, має кардіопротективні властивості, а також ефект прекондиціонування, що захищає міокард від ішемії (Cheng et al., 2021).

Нікорандил у контексті сучасної антиангінальної терапії

Систематичний огляд та метааналіз 18 рандомізованих контрольованих досліджень щодо застосування нікорандилу в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, які перенесли первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), продемонстрував, що нікорандил значно знижував частоту феномена no-reflow і серйозних побічних ефектів із боку серця. Позитивний вплив препарату на основні несприятливі серцеві події, ймовірно, зумовлений зменшенням серцевої недостатності та шлуночкових аритмій. При цьому комбінація внутрішньокоронарного та внутрішньовенного введення може бути оптимальною тактикою застосування нікорандилу (Geng, 2021).

На додачу, в дослідженні Ж.М. Сизової та співавт. (2018) було показано найбільшу антиангінальну та антиішемічну ефективність никорандилу порівняно із традиційними нітропрепаратами у хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу, що пояснюється його здатністю ініціювати ішемічне прекондиціонування. При використанні нікорандилу не спостерігалося розвитку звикання та зниження ефекту при тривалому лікуванні на тлі пероральної цукрознижувальної терапії. Дані повторних навантажувальних тестів та результати холтерівського моніторування електрокардіограми також опосередковано підтвердили здатність цього препарату ініціювати кардіопротективні процеси ішемічного прекондиціонування міокарда у хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу.

У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні (n=402) оцінювали ефективність нікорандилу в контексті застосування сучасних антиангінальних засобів. Пацієнти отримували нікорандил у дозі 5 мг тричі на добу протягом 12 тижнів на додаток до стандартної антиангінальної терапії або продовжували приймати призначені антиангінальні препарати без додавання нікорандилу. Було встановлено, що додаткова терапія нікорандилом пов'язана із меншою кількістю епізодів ішемії при 24-годинному холтерівському моніторингу (Jiang et al., 2016).

Слід зазначити, що застосування нікорандилу рекомендоване також при веденні пацієнтів із вазоспастичною стенокардією (Picard, 2019). Теоретично, він може бути корисний в осіб зі стенокардією, вторинною щодо коронарної мікросудинної дисфункції або мікросудинного спазму. Незважаючи на те, що метааналіз рандомізованих клінічних досліджень нікорандилу при необструктивній ІХС не виявив покращення резерву коронарного кровотоку, було встановлено, що препарат значно знижував індекс мікроциркуляторного опору порівняно з контролем (p=0,0004) (Zhu et al., 2019). І навпаки, нітрати виявилися неефективними у пацієнтів із мікросудинною стенокардією.

Нещодавній метааналіз 24 рандомізованих клінічних досліджень, присвячених ефектам нікорандилу в пацієнтів із непрохідними коронарними артеріями (n=2323) показав, що препарат може поліпшувати (Jia et al., 2020):

- ангінозні симптоми;
- час до депресії сегмента ST на 1 мм на біговій доріжці;
- ендотеліальну дисфункцію.

Наявні дані підтверджують гіпотезу про те, що нікорандил є доцільним лікарським засобом для терапії коронарної мікросудинної дисфункції та вазоспазму як на епікардіальному, так і на мікросудинному рівні (Cheng et al., 2021).

Висновки

Нікорандил (**Нікорель**) – препарат антиангінальної/антиішемічної дії з доведеним ефектом прекондиціонування міокарда. Він має більш сприятливі або кращі характеристики порівняно з нітратами пролонгованої дії та іншими донаторами NO, оскільки не викликає ендотеліальної дисфункції та толерантності при тривалому застосуванні у рекомендованих дозах і може опосередковувати вазодилатацію на мікросудинному рівні.

Основними перевагами нікорандилу **при лікуванні пацієнтів** з ІХС є зменшення ішемії міокарда, незначний вплив на гемодинаміку й частоту серцевих скорочень, відсутність впливу на провідність, скоротливість міокарда, ліпідний обмін та метаболізм глюкози, відсутність толерантності при тривалому застосуванні.

Окрім того, **Нікорандил – єдиний антиангінальний препарат, що поліпшує прогноз у хворих**.

Підготувала ***Олександра Демецька***

UA-NICO-PUB-112021-018