

Дж.М. Таркін, Х.К. Каскі, Велика Британія

# Нікорандил у лікуванні стабільної стенокардії

**Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним із найпоширеніших кардіоваскулярних захворювань. Останнім часом досягнуто суттєвого прогресу в лікуванні ІХС завдяки появі нових препаратів і дедалі частішому застосуванню інвазивних процедур коронарної реваскуляризації. Проте залишається актуальним проведення адекватної медикаментозної терапії стабільної ІХС, спрямованої на купірування та профілактику симптомів, підвищення переносимості фізичних навантажень і покращення якості життя пацієнтів. Нікорандил (Нікорель®, Асіно, Швейцарія), що поєднує властивості антиангінального препарату й кардіопротекторні ефекти, широко застосовується в лікуванні стабільної стенокардії. У запобіганні нападам стенокардії він так само ефективний, як нітрати тривалої дії та традиційні антиангінальні засоби. На відміну від нітратів нікорандил забезпечує збалансовану артеріальну й венозну дилатацію, опосередковану двома окремими антиангінальними механізмами. Крім того, нікорандил не асоціюється з толерантністю й ефектом рикошету, а також може покращувати прогноз пацієнтів.**

## Механізм дії

Нікорандил має два антиангінальні механізми: він діє як донатор оксиду азоту (NO; так само, як нітрати) й активатор АТФ-залежних калієвих каналів ( $K^+_{ATP}$ -каналів). NO включається в сигнальний шлях циклічного гуанозинмонофосфату в непосмугованих м'язових клітинах судин, спричиняючи периферичну й коронарну вазодилатацію. Вплив нікорандилу на  $K^+_{ATP}$ -канали зумовлює гіперполяризацію та закриття вольтаж-залежних кальцієвих каналів L-типу в непосмугованих м'язових клітинах судин із подальшою дилатацією коронарних і периферичних мікросудин.

## Гемодинамічні ефекти

Гемодинамічні ефекти нікорандилу пояснюються збалансованим розвантаженням шлуночків шляхом зменшення перед- і післянавантаження та покращенням коронарного кровотоку завдяки зниженню резистентності коронарних артерій. У пацієнтів із коронарним атеросклерозом нікорандил розширює коронарні артерії на 10-20%, переважно завдяки нітратоподібній дії. Коронарна дилатація, зумовлена нікорандилом, виникає як у нормальних, так і в уражених судинних сегментах із потенційно більшим порівняно з нітратами ефектом на стенозовані ділянки. В одному з досліджень нікорандил у дозі 40 мг, призначений перорально чи сублінгвально, значно знижував кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку через 15 хв після прийому, при цьому загальна периферична резистентність зменшилася на 19%. Слід зазначити, що нікорандил безпосередньо не впливає на серцеву провідність і скоротливість.

## Негемодинамічні ефекти та зниження кардіоваскулярного ризику

Вважають, що кардіопротекторні ефекти нікорандилу забезпечуються дією на  $K^+_{ATP}$ -канали за допомогою активації шляхів, задіяних в ішемічному прекодиціюванні. Відкриття  $K^+_{ATP}$ -каналів під впливом нікорандилу імітує ефекти вивільнення ендogenous аденозину, тим самим скорочуючи потенціал дії кардіоміоцитів, зменшуючи перевантаження  $Ca^{2+}$  та енергетичні потреби клітин. Окрім ішемічного прекодиціювання, нікорандил запобігає ушкодженню внаслідок ішемії-реперфузії, зменшуючи активацію мітохондріальних пор mPTP і захищаючи міокардіоцити від апоптозу за сигнальним шляхом PI3K/Akt. Нікорандил також чинить захисний ефект стосовно ендотеліальної функції та сприяє стабілізації атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях.

Дані численних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що лікування нікорандилом може покращувати довготривалий прогноз пацієнтів. Уперше цю перевагу препарату було продемонстровано в дослідженні IONA, в якому 5126 пацієнтів зі стабільною стенокардією рандомізували для прийому нікорандилу 20 мг або плацебо із середнім періодом спостереження 1,6±0,5 року. Результати показали значне зниження комбінованої кінцевої точки (смерть від ІХС, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ) та незапланована госпіталізація через стенокардію) в групі нікорандилу порівняно з контролем (13,1 vs 15,5% відповідно; відносний ризик (ВР) 0,83;  $p=0,014$ ), і цей ефект спостерігався незалежно від вихідних характеристик пацієнтів.

Переконливі докази щодо прогноз-модифікувальних ефектів нікорандилу були отримані в JCAD – багатоцентровому проспективному дослідженні, де порівнювали клінічні результати 2558 пацієнтів із ≥75% стенозом епікардіальної

артерії, котрі лікувалися чи не лікувалися нікорандилом. У підсумку було продемонстровано зниження загальної смертності на 35% (ВР 0,65;  $p=0,0008$ ) і ризику кардіальної смерті на 56% (ВР 0,44;  $p<0,0001$ ) у групі нікорандилу (рис. 1). Також є свідчення, що нікорандил може знижувати ризик шлуночкових і надшлуночкових аритмій у пацієнтів із нестабільною стенокардією.

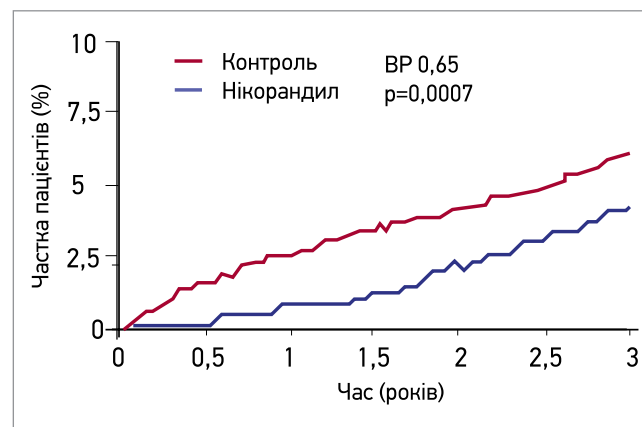


Рис. 1. Кумулятивна частота первинної кінцевої точки (смерті від будь-яких причин) у пацієнтів з ІХС при лікуванні нікорандилом проти контролю

## Клінічна ефективність

Ефективність нікорандилу в лікуванні стенокардії напруження вивчалася в низці клінічних досліджень. У відкритих, плацебо-контрольованих і порівняльних дослідженнях було продемонстровано зниження частоти епізодів стенокардії та покращення переносимості фізичних навантажень після лікування нікорандилом. У плацебо-контрольованому дослідженні час до виникнення стенокардії при виконанні проби з фізичним навантаженням збільшився на 38% через 2 год і на 23% через 12 год після 2 тиж терапії нікорандилом. Метааналіз 20 проспективних контрольованих досліджень показав, що нікорандил загалом є так само ефективним, як і стандартні антиангінальні препарати.

Отримано позитивні дані щодо ефективності нікорандилу порівняно з нітратами тривалої дії, блокаторами кальцієвих каналів і  $\beta$ -блокаторами. У дослідженні SNAPE спостерігали зіставне покращення часу до виникнення стенокардії та часу до депресії сегмента ST у ході симптом-лімітувальної проби на велотренажері після 4 тиж лікування нікорандилом або ізосорбїду мононітратом. Подвійне сліпе рандомізоване дослідження SWAN, яке проводилося у 25 клінічних центрах Австрії та Швейцарії, показало однакові ефективність і переносимість нікорандилу й амлодипіну в пацієнтів із симптомною стабільною стенокардією.

При стенокардії, зумовленій спазмом коронарних артерій, препаратами вибору вважаються блокатори кальцієвих каналів, але така стенокардія також може успішно лікуватися нітратами чи нікорандилом. Нещодавні дані з реєстру Японської асоціації коронарного спазму свідчать, що найнижча частота великих серцевих подій у пацієнтів із хронічною вазоспастичною стенокардією спостерігається при застосуванні нікорандилу порівняно з відсутністю лікування, прийомом нітратів або комбінованою терапією (рис. 2). Загалом у пацієнтів із мікросудинною стенокардією нітрати мають обмежену ефективність через відносно слабкий судинорозширювальний ефект на малі резистивні судини. Нікорандил чинить вираженішу дію

на коронарну мікроциркуляцію, а отже, може мати переваги в пацієнтів із мікросудинною стенокардією, включно з хворими з мікросудинним спазмом.

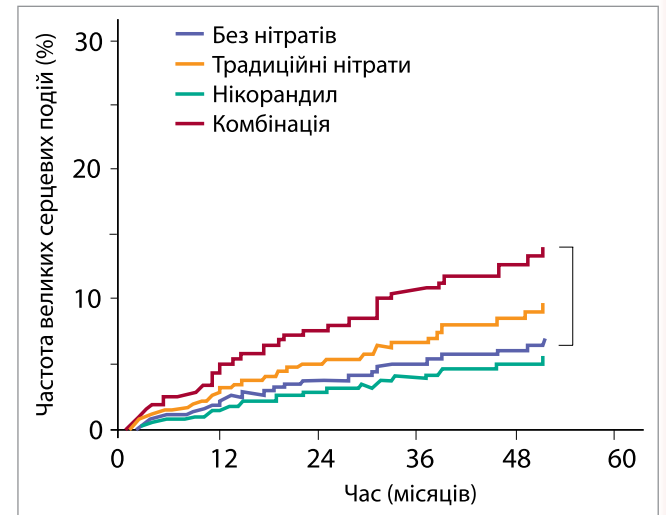


Рис. 2. Кумулятивна частота великих серцевих подій (серцева смерть, нефатальний ІМ, госпіталізація через нестабільну стенокардію, СН, неалежне спрацювання ІКД) у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією, котрі отримували нітрати та/або нікорандил

## Фармакокінетика та дозування

Нікорандил швидко та практично повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті, досягаючи максимальної плазмової концентрації за 30-60 хв і рівноважного стану після 4-5 днів терапії. Їжа дещо затримує абсорбцію, проте не зменшує її. Нікорандил не підлягає ефекту первинного проходження через печінку та в дозах 5-40 мг демонструє лінійну фармакокінетику. Антиангінальний ефект препарату зберігається приблизно 12 год, отож нікорандил приймають двічі на добу. Важливо, що фармакокінетика нікорандилу суттєво не залежить від віку, наявності хронічних захворювань печінки чи нирок.

Лікування нікорандилом зазвичай розпочинають із дози 10 мг (або 5 мг у пацієнтів, схильних до головного болю) двічі на день. Щоб уникнути побічних ефектів, особливо у хворих похилого віку, препарат слід застосовувати в найнижчій ефективній дозі. У більшості пацієнтів терапевтична доза дорівнює 10-20 мг двічі на день, максимальна доза становить 30 мг двічі на день. На відміну від нітратів толерантність до нікорандилу не розвивається, ймовірно, завдяки подвійному механізму дії. Також нікорандил не спричиняє рикошетної стенокардії.

## Висновки

Нікорандил – ефективний препарат для лікування стабільної стенокардії, рекомендований європейськими настановами як засіб другої лінії. Застосування нікорандилу є особливо доцільним у пацієнтів, які добре переносять сублінгвальні нітрати короткої дії. Якщо порівняти з іншими антиангінальними препаратами другої лінії, як-от ранолозин чи івабрадин, нікорандил має подібну ефективність, отож обирати з-поміж цих засобів слід з урахуванням супутніх захворювань, протипоказань та особистих потреб пацієнта. Суттєвим обмеженням нітратів є розвиток толерантності. Останню можна частково долати за допомогою певних схем терапії, що передбачають безнітратні інтервали, але ризик нічної та рикошетної стенокардії залишається. У цьому сенсі важливою перевагою нікорандилу над нітратами тривалої дії є відсутність толерантності. Крім того, докази, отримані у великих проспективних дослідженнях, свідчать про здатність нікорандилу покращувати віддалений прогноз пацієнтів. Отже, нікорандил сьогодні відіграє велику роль у лікуванні стабільної стенокардії, спричиненої обструктивною хворобою коронарних судин, а також мікросудинної стенокардії та спазму епікардіальних коронарних артерій.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури див. в онлайн-версії статті на health-ua.com. Tarkin M.J., Kaski J.C. Cardiovasc. Drug Ther. 2016; 30 (4): 367-378.

Переклав з англ. Олексій Терещенко

UA-NICO-PUB-092020-002

# Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- І Єдиний нікорандил на території України<sup>1</sup>
- І Антиангінальний препарат з двома механізмами дії<sup>2</sup>
- І Покращує прогноз ІХС<sup>3</sup>



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.