

И. И. Горовенко¹, А. В. Болтач¹, Ю. В. Драгун², Г. В. Цыганчук², Е. И. Гайдук²

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОРАНДИЛА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,

ГУ «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»²

В настоящее время, никорандил используется в основном в качестве дополнительной терапии, или терапии второй линии. Показания к его назначению в лечении сердечно-сосудистых заболеваний постоянно расширяется, выявляются новые эффекты препарата. Наш клинический опыт применения никорандила в практике, показывает хороший лечебный эффект у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, никорандил.*

I. I. Haravenka, A. V. Boltach, Y. V. Dragun, G. V. Tsyganchuk, E. I. Gaiduk

CLINICAL BASES OF APPLICATION OF NICORANDIL

Currently, nicorandil used primarily as adjunctive therapy or second line therapy. Indications for its intended use in the treatment of cardiovascular diseases is constantly growing, reveals new effects of the drug. Our clinical experience with nicorandil in practice, shows a good therapeutic effect in patients with coronary artery disease.

Key words: ischemic heart disease, nicorandil.

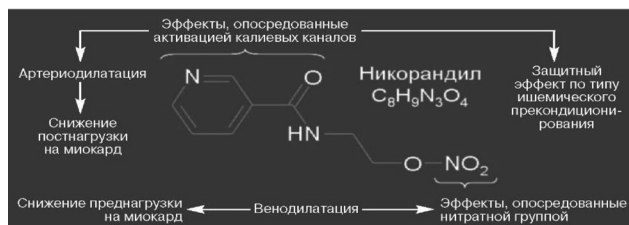
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и их осложнения в XXI веке занимают лидирующее место среди причин снижения качества жизни, потерей трудоспособности, выхода на инвалидность и смертность населения в индустриально развитых странах. Ожидается, что к 2020–2030 гг. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигнет во всем мире приблизительно 25 млн. человек в год. Смертельные исходы у пациентов ИБС обусловлены, как правило: атеросклерозом, ангиоспазмом и тромбозом коронарных артерий, появлением различных фатальных аритмий, снижением насосной функции сердца, либо сочетанием перечисленных причин.

Изменение образа жизни, отказ от вредных привычек, соблюдение диетических рекомендаций, культура организации труда и отдыха играет важную роль в лечении и профилактике ССЗ. Лечение принято проводить во всем мире по трем направлениям. Первое – медикаментозная терапия, второе – чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и третье – аортокоронарное шунтирование [1].

В настоящее время, медикаментозная терапия у пациентов, страдающих ИБС, признается главенствующей в лечении стабильной стенокардии. К антиангинальным препаратам, назначаемым при ИБС, относятся: β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), нитраты и нитратоподобные (молсидомин), селективные ингибиторы I_f -ионных каналов синоатриального узла (ивабрадин) и активаторы калиевых каналов – никорандил [2].

Результаты исследования SIGNIFY свидетельствуют о том, что ожидания, связанные с предполагаемым влиянием ивабрадина на прогноз у больных стабильной ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности и нормальной фракцией выброса левого желудочка, не оправдались. Ивабрадин рекомендуется для лечения стенокардии при наличии противопоказаний к β -блокаторам или вместе с ними – при недостаточной эффективности последних, а также больным с ХСН (с ФВ ЛЖ < 35%) при ЧСС > 70 уд./мин, несмотря на применение β -блокаторов в дозе 15 мг/сутки [9].

Никорандил – активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. Обладает выраженным антиангинальным и вазодилатационным эффектом.



При открытии калиевых каналов происходит гиперполяризация клеточной мембраны, выход ионов калия из артериальных мышечных клеток, как следствие уменьшается поступление кальция в клетку приводящее к расслаблению гладких мышц сосудов артерий и артериол [4].

Происходит снижение постнагрузки, увеличивается проходимость коронарных артерий и снижается общее сосудистое сопротивление.

Нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата (цАМФ), плюс, как самостоятельный донатор NO, в результате чего увеличивается продукция эндотелийзависимого фактора релаксации, что ведет к снижению преднагрузки, усиливается защита миокардиоцитов при ишемии [4].

Никорандил, защищает сердце от ишемических повреждений, благодаря воспроизведению кардиопротективного эффекта, возникающего в результате одного или нескольких коротких периодов ишемии и реперфузии (ишемическое preconditioning – ИПРК), которые зачастую предшествуют продолжительному периоду миокардиальной ишемии. Несмотря на то, что точный механизм того, каким образом никорандил оказывает свое кардиопротективное действие, до сих пор полностью не изучен, полагают, что ключевую роль играет активация митохондриальных K_{ATP} каналов [1, 2, 4].

ИПРК развивается ступенчато и включает три последовательных этапа: триггерную стадию, стадию внутриклеточной передачи сигнала и стадию реализации защитного эффекта [5]. В первую стадию ИПРК в миокарде начинают накапливаться биологически активные вещества (аденозин, брадикинин, катехоламины и др.), связывающиеся со специфическими рецепторами на сарколемме кардиомиоцитов (КМЦ). Происходит запуск внутриклеточной передачи сигнала. Внутриклеточная передача сигнала осуществляется путем активации связанных с G-белками протеинкиназ. Наконец, реализация защитного эффекта предполагает осуществление гипотетической клеточной энергосберегающей программы, молекулярные механизмы которой пока остаются неизвестными [5]. По временным показателям выделяется две фазы протекции миокарда: немедленную (в течение 2–3 ч) и отсроченную, более устойчивую (24–48 ч) [1]. Конечным эффектом ИПРК является рост устойчивости миокарда к ишемии [5], что содействует энергосбережению и предотвращает необратимые клеточные изменения в миокарде.

Никорандил также снижает риск тромбообразования в коронарных сосудах, улучшая фибринолиз, уменьшает активность ингибитора-1 активатора плазминогена у пациентов с ишемической болезнью сердца [6].

Согласно последним данным, пероральное применение никорандила (15 мг в день на протяжении 6 мес и более) способствует формированию фиброза, уменьшению зоны некроза миокарда. Из этого можно сделать вывод, что никорандил стабилизирует атеросклеротическую бляшку [1, 7].

При проведении ретроспективного наблюдательного исследования, включавшего 65 последовательно обратившихся больных со стабильным течением ИБС, у которых выполнялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий с использованием метода виртуальной гистологии, оценивали возможное влияние пред-

шествующего приема никорандила на стабильность атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Среди участников исследования была выделена группа больных, принимавших никорандил ($n = 16$), и контрольная группа, в которой никорандил не применялся ($n = 49$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами по распространенности и выраженности факторов риска развития атеросклероза, у больных, которые принимали никорандил по сравнению с группой контроля в составе атеросклеротических бляшек было больше фиброзной ткани (68 ± 10 и $62 \pm 11\%$ соответственно; $p = 0,049$), и был меньше объем некротического ядра с высоким содержанием липидов (11 ± 7 и $16 \pm 10\%$ соответственно; $P = 0,049$). Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о статистически значимой обратной связи между объемом некротического ядра в процентах и приемом никорандила ($p = 0,045$), а также о положительной связи между его применением и объемом фиброзной ткани в атеросклеротической бляшке ($p = 0,026$); причем такая связь в обоих случаях не зависела от сопутствующей терапии статинами [11].

Проведен ряд крупных исследований по изучению никорандила. Одним из самых известных является исследование IONA. Дизайн исследования IONA [3]. Набор пациентов с установленным диагнозом стенокардии проводился на базе британских клиник и центров первичного звена здравоохранения. Стандартное базовое антиангинальное лечение включало в себя индивидуально подобранную, оптимальную, по мнению исследователей, терапию. В соответствии с двойным слепым дизайном исследования, пациенты рандомизировались в отношении приема никорандила (10 мг два раза в сутки в течение 2 недель, затем 20 мг два раза в сутки) либо плацебо. В исследование включались больные высокого риска – мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет. Средняя продолжительность наблюдения составляла 1,6 года (от 1 года до 3 лет). Основная комбинированная конечная точка включала в себя фатальную коронарную болезнь сердца, нефатальный инфаркт миокарда и вне-плановую госпитализацию в связи с синдромом коронарной боли в грудной клетке [3]. Участники исследования были разделены на подгруппы, в зависимости от наличия следующих факторов: сахарный диабет, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация в анамнезе (да/нет), курение в настоящее время (да/нет), возраст (<65, 65–70 либо >70 лет), пол, ранее назначенная терапия бета-блокаторами, антагонистами кальция, нитратами пролонгированного действия, диуретиками, ингибиторами АПФ, аспирином либо статинами (да/нет), а также количество принимаемых антиангинальных препаратов (один, два или три препарата из классов бета-блокаторов, антагонистов кальция либо нитратов пролонгированного действия) [3].

После исследования IONA, никорандил вошел во все международные рекомендации лечения стабильной стенокардии ФК I-II.

Оценка антиишемической, антиаритмической эффективности и безопасности никорандила у пациентов с нестабильной стенокардией проводилась в исследовании CESAR 2 (the Centralised European Studies in Angina and Revascularisation). Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором принимало участие 14 исследовательских центров. В исследование включались пациенты с нестабильной стенокардией, ранее диагностированной ИБС (79%) на терапии БАБ, БМКК и аспирином (70% получали одновре-

менно БАБ, БМКК и аспирин), нитратами (50%), возраст 48,9–72,5 лет, $n = 188$. Стандартная терапия при ОКС: дилтиазем 180–360 мг/сут, атенолол 50–100 мг/сут или метопролол по 12,5–50 мг 3 раза в сутки, аспирин 150 мг/сут, гепарин и нитраты по усмотрению. Никорандил назначали по 20 мг 2 раза в сутки не менее 48 часов [8]. Было установлено, что никорандил, добавленный к лечению нестабильной стенокардии, уменьшал миокардиальную ишемию, достоверно снижал недлительную желудочковую, и наджелудочковую аритмию по сравнению с плацебо.

Исследование JCAD 2010 года многоцентровое проспективное исследование в параллельных группах ($n = 1516$) в которое были включены пациенты с ИБС, крупным стенозом коронарных артерий (более 75%), включая ОИМ – 21,4%, нестабильная стенокардия – 14,8%, стабильной стенокардией – 28,4%. Средний возраст 67 лет – 2,7 года наблюдения, 15 ± 5 мг в сутки никорандила. Установлено, что никорандил на 56% достоверно снижал риск развития фатального ИМ у пациентов с ИБС. Цереброваскулярная или сосудистая смерть снизились на 71%. Внебольничная остановка сердца или дыхания на 68%. Сердечная смерть – на 56%. Застойная сердечная недостаточность – на 33%. Смерть от всех причин снизилась суммарно на 35% [10].

Выделяют следующие показания к назначению никорандила:

1) профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами), а также в качестве монотерапии. В результате проведенных исследований рекомендуется использовать никорандил как препарат 1-й линии у больных со стабильной стенокардией при непереносимости БАБ или АК;

2) купирование приступов стенокардии;

3) лечение АГ.

В последнее время показания к применению никорандила расширены, он применяется при нестабильной стенокардии, рефрактерной и ангиоспастической стенокардии, у больных с ИМ, до и после ЧКВ.

Максимальные плазменные концентрации (C_{max}) никорандила достигаются через 0,5–1 час после его перорального приема, а абсолютное значение биодоступности составляет $\approx 75\%$. Значения плазменных концентраций пропорционально зависят от перорально принятой дозы (в дозовом диапазоне 5–40 мг), равновесная концентрация достигается через 4 дня при условии его применения два раза в сутки. C_{max} в стабильном состоянии после перорального применения никорандила в дозе 10 или 20 мг дважды в сутки составляла 124 и 246 мкг/л, соответственно. Лекарственный препарат плохо связывается с белками плазмы, а объем распределения после перорального приема дозы 20 мг составляет ≈ 1 л/кг. Однократная доза 10 или 20 мг никорандила практически полностью выводится из плазмы в течение 8 часов, несмотря на то, что остаточная концентрация в плазме 0,8–1,5 мкг/л обнаруживается еще на протяжении последующих 16 часов.

Эффекты никорандила:

- купирует приступ стенокардии (в среднем за 5 минут; сублингвально);
- при развитии толерантности к нитратам, может служить их альтернативной заменой;
- отсутствие эффекта толерантности при длительном применении;
- подготавливает сердце к ишемии (эффект прекодиционирования);
- практически не изменяет ЧСС;

- снижает АД менее чем на 10% (в суточной дозе 20–40 мг)
- положительно влияет на мозговое кровообращение у больных с ишемическим инсультом
- отсутствует синдром отмены (безопасен пропуск приёма)
- не влияет на показатели липидного обмена
- может назначаться больным сахарным диабетом
- может назначаться больным стенокардией, планирующим оперативное вмешательство[2].

Противопоказания:

- 1) кардиогенный шок;
- 2) коллапс;
- 3) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса (ФК) по NYHA;
- 4) левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- 5) выраженная брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин);
- 6) атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени;
- 7) артериальная гипотония (систолическое артериальное давление – АД < 100 мм рт. ст.);
- 8) одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил и др.).

В настоящее время, никорандил используется в основном в качестве дополнительной терапии, или терапии второй линии. Показания к его назначению в лечении сердечно-сосудистых заболеваний постоянно расширяются, выявляются новые эффекты препарата.

Литература

1. Белоусов, Ю. Б. Применение никорандила при сердечно-сосудистых заболеваниях и оптимизация схем его назначения / Ю. Б. Белоусов // Архив внутренней медицины. – 2012. – № 1 (3). – С. 46–52.

2. Гиляревский, С. Р. Современные подходы к противоишемической терапии больных со стабильным течением ишемической болезни сердца / С. Р. Гиляревский [и др.] // Медицинский алфавит. Кардиология. – 2013. – № 21. – С. 15–20.

3. Лупанов, В. П. Применение никорандила-активатора калиевых каналов в лечении больных с ишемической болезнью сердца / В. П. Лупанов / Справочник поликлинического врача. – 2011. – № 8. – С. 44–48.

4. Лупанов, В. П., Максименко, А. В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда / В. П. Лупанов, А. В. Максименко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (1). – С. 32–38.

5. Руда, М. М., Карпов, Ю. А. Новости конгресса Европейского общества кардиологов 2014 года / М. М. Руда, Ю. М. Карпов // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 23. – С. 16–59.

6. Dargie, H. J. Эффективность никорандила при стенокардии: результаты анализа данных в отдельных подгруппах пациентов / H. J. Dargie [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 4 (84). – С. 16–30.

7. Eguchi, Y. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris / Y. Eguchi [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 214, № 2. – P. 415–421.

8. Kinoshita, M. Nicorandil attenuates Fc γ C(3)-induced thrombus formation through the inhibition of reactive oxygen species production / M. Kinoshita [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – № 4 (4). – P. 1075–1088.

9. Patel, D. J. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina / D. J. Patel [et al.] // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – № 3. – P. 554–561.

10. Purcell, H. J. Fox on behalf of the CESAR 2 investigation / H. J. Purcell // European Heart Journal. – 1999. – № 20. – P. 51–57.

11. Shigeo, H. Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца – участников исследования JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) / H. Shigeo [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2 (88). – С. 32–40.