

Применение Никорандила при сердечно-сосудистых заболеваниях и оптимизация схем его назначения

Ю.Б. Белоусов

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета

Резюме

Никорандил – антиангинальный препарат с уникальным двойным фармакологическим действием: он является активатором АТФ-зависимых калиевых каналов (КК) и проявляет нитратоподобные свойства. Цель данного обзора – представить современный взгляд на лечение никорандилом. Приводятся показания к применению никорандила, объясняется механизм его действия. Обсуждается феномен ишемического и фармакологического преколонирования, особое внимание уделяется роли КК. Рассматриваются аспекты клинической практики, связанные с преколонированием ишемии и ее медикаментозной профилактикой с помощью никорандила, а также влияние препарата на улучшение прогноза, оптимизацию функции эндотелия, регулирование работы вегетативной нервной системы и стабилизацию атеросклеротической бляшки. Обсуждается вопрос переносимости никорандила.

Ключевые слова: никорандил, кардиопротекторы, калиевые каналы, ишемическая болезнь сердца.

Abstract

Nicorandil is a dual pharmacological mechanism anti-anginal agent with adenosinetriphosphat-ensitive potassium (KATP) channel agonist and nitrate-like properties. The aim of this review is to provide an update on the efficacy of treatment with nicorandil. First, the rationale for nicorandil treatment and its pharmacological effects are reviewed. We explain the mechanisms underlying ischemic preconditioning, with a focus on those that involve the KATP. Next, clinical practice related to ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning with nicorandil as well as other favourable mechanisms of improvement of prognosis, in which it plays a role in improving endothelial function, modulating autonomic nervous system activity and stabilizing plaque are summarized. Finally, the tolerability of nicorandil is discussed.

Key words: nicorandil, cardioprotectors, K ATP-channels, ischemic heart disease.

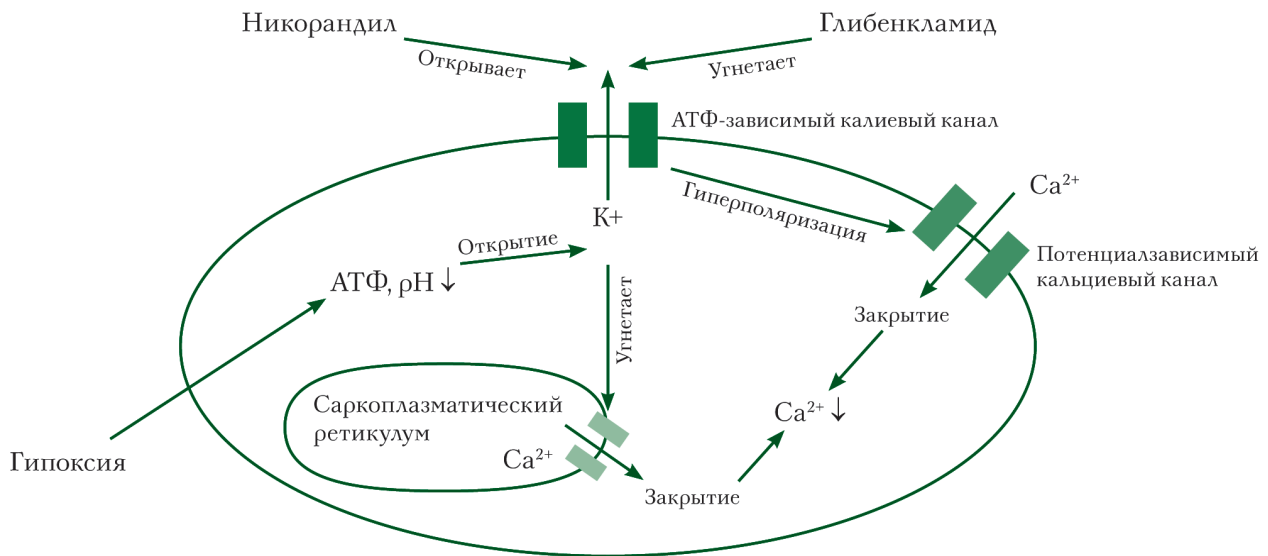
Изменение образа жизни играет важную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, при этом лечение проводится по трем направлениям. Первое – медикаментозная терапия, второе – чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и третье – аортокоронарное шунтирование. Однако исследования последних лет показали, что проведение ЧКВ не приводит к улучшению отдаленных результатов у пациентов со стабильной стенокардией, проходящих оптимальное консервативное лечение [2, 8, 11, 13]. Поэтому значение медикаментозной терапии в настоящее время пересматривается.

Как указывается в рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца, лечение стабильной стенокардии преследует две главные цели. Первая – уменьшение симптомов стенокардии и ишемических явлений. Вторая – предупреждение острого инфаркта миокарда (ОИМ)

и летального исхода посредством изменения течения заболевания – улучшение прогноза.

Нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальциевых каналов относятся к антиангинальным средствам, тогда как антитромботические средства, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также β-блокаторы относятся к препаратам, изменяющим течение заболевания. Никорандил обладает антиангинальным действием и улучшает течение заболевания.

Никорандил – препарат с исключительным двойным действием: он активирует АТФ-зависимые КК и проявляет нитратоподобные свойства. Это открывает новые возможности в лечении пациентов со стенокардией и обеспечивает кардиопротекцию на отдаленных сроках.



Предполагаемый механизм работы АТФ-зависимых КК в клетках гладких мышц стенки сосудов

Фармакологическое действие

Никорандил — производное никотинамида, состоит из остатка амида никотиновой кислоты и нитратной группы, поэтому обладает свойствами активаторов АТФ-зависимых КК и органических нитратов [14, 15, 29, 30, 47]. Гемодинамический эффект никорандила наступает через 1–2 мин после внутривенного введения препарата и спустя 30–60 мин после его перорального приема, сохраняясь в течение 12 ч (при дозировке 40–60 мг). Никорандил открывает АТФ-зависимые КК гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулируя выход ионов калия и гиперполяризацию клеточной мембраны, что приводит к снижению потока ионов кальция внутрь клетки, включая закрытие потенциалзависимых кальциевых каналов (рисунок). Открытие АТФ-зависимых КК сопряжено с дилатацией мелких сосудистых ветвей. В свою очередь, высвобождающийся оксид азота активирует гуанилатциклазу с последующим влиянием на процесс окислительного фосфорилирования, что обуславливает нитратоподобный эффект — расширение крупных коронарных сосудов. Это позволяет комплексно оптимизировать миокардиальный кровоток.

Антиаритмический эффект никорандила и его влияние на электрофизиологию сердца

Доминирующим эффектом высоких концентраций никорандила является укорочение потенциала действия и рефрактерного периода, т.е. влияние на проаритмические факторы. Hirose и соавт. [12] показали, что применение никорандила в остром периоде ишемии миокарда значительно уменьшает частоту развития желудочковой тахикардии. Ueda и соавт. [51] сообщают, что внутривенное введение никорандила снижает частоту развития фибрилляции желудочков и вариабельность интервала QT у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ. По данным исследования CESAR 2, пероральный прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в день в сочетании с традиционной антиангинальной терапией уменьшал частоту случаев неустойчивой желудочковой тахикардии в сравнении с плацебо.

Клинические эффекты никорандила

Стабильная стенокардия

Пероральный прием никорандила рекомендуется при любых видах стенокардии. Проспективные контролируемые исследования показали, что по уменьшению симптомов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациентов пероральный прием никорандила коротким курсом (6–12 недель) сравним с β-блокаторами [4, 16, 36], нитратами [5, 33, 54] и антагонистами кальция [9, 43, 49, 52]. При этом профиль безопасности никорандила оказался выше, чем у препаратов упомянутых групп (отсутствие воздействия на показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), что делает его препаратом выбора для длительного лечения стенокардии. При недостаточной эффективности β-блокаторов Европейское общество кардиологов рекомендует назначать никорандил. Согласно обновленному Руководству по лечению стабильной стенокардии NICE 2011 (National Institute for Health and Clinical Excellence, Великобритания), никорандил рекомендован к назначению в качестве монотерапии при непереносимости β-адреноблокаторов и антагонистов кальция, наличии противопоказаний к их применению или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности [38].

Нестабильная стенокардия

Ряд исследований показал эффективность назначения никорандила при вариантной стенокардии [26, 31, 32]. В частности, двойное слепое многоцентровое исследование продемонстрировало, что эффективность внутривенных введений никорандила в дозе 2–6 мг/ч пациентам с нестабильной стенокардией сравнима с таковой для изосорбиддинитрата (2–5 мг/ч). В течение 3–9-дневного периода терапия никорандилом продемонстрировала более высокие показатели эффективности (отсутствие приступов стенокардии и снижение дозировки нитроглицерина).

Застойная сердечная недостаточность

Внутривенное введение никорандила (4–12 мг) пациентам с застойной сердечной недостаточностью существенно снижает средние значения АД на 5–15 %, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) на 8–27 %, давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) на 15–41 % и конечное диастолическое давление в левом желудочке сердца на 8–18 %. При этом сердечный выброс увеличивается на 3–19 % [26]. В другом исследовании болюсное введение никорандила пациентам с острой сердечной недостаточностью в дозе 0,2 мг/кг массы тела приводило к снижению ДЗЛК на 27 %, ОПСС — на 13,8 %, также возрастал сердечный индекс на 15,8 %, при этом резкого падения АД или увеличения ЧСС не наблюдалось [48]. Эти и другие данные свидетельствуют в пользу безопасности никорандила и позволяют рекомендовать внутривенные введения этого препарата пациентам с острой сердечной недостаточностью и низким систолическим давлением. Важным преимуществом никорандила является отсутствие развития толерантности в течение 24-часовой терапии, в то время как резистентность к нитроглицерину развивается уже через 12 ч лечения [50].

Другие преимущества никорандила

Феномены ишемического и фармакологического прекардионирования

Впервые феномен ишемического прекардионирования был описан в эксперименте в 1986 г. [37]. После быстрой и кратковременной (40 мин) ишемии у экспериментальных животных последующее ишемическое воздействие и реперфузия вызывали меньшую степень поражения миокарда, чем без начального эпизода ишемии. Однако если ишемия длилась более 3 ч, протективного эффекта предшествующей ишемии не наблюдалось.

Различают две фазы протекции миокарда: немедленную (в течение 2–3 ч и отсроченную, более устойчивую (24–48 ч).

Разновидностью ишемического прекардионирования является предынфарктное состояние у больных с ОИМ. В ходе исследования TIMI-9B [28] было выяснено, что из 3002 пациентов-участников у 425 перед инфарктом наблюдалась стенокардия. У больных, перенесших приступ стенокардии в течение суток до ОИМ, в течение последующих 30 дней частота коронарных событий была ниже (показатели смертности, повторного инфаркта, сердечная недостаточность, шок) на 17% ($p = 0,03$) по сравнению с больными, испытывавшими приступ болей в сердце более чем за 24 ч до инфаркта. Также продромальный приступ стенокардии, развившийся менее чем за 24 ч до ОИМ, был ассоциирован с более низким уровнем госпитальной смертности (6 против 14%, $p = 0,02$) и более высокой 5-летней выживаемостью ($p = 0,009$) [19].

Активаторы АТФ-зависимых КК митохондрий (в частности никорандил) предотвращают гиперсокращение кардиомиоцитов во время реоксигенации, которое является основным фактором повреждения миокарда при реперфузионном синдроме [1]. Никорандил прово-

цирует поступление ионов калия в митохондриальный матрикс, вызывая процесс деполяризации внутренней мембраны. Ослабляется влияние ионов кальция (влияние перегрузкой ионами кальция), уменьшается набухание митохондрии во время ишемии, образуется незначительное количество активных форм кислорода.

Никорандил, открывая АТФ-зависимые КК, моделирует, таким образом, феномен ишемического прекардионирования. Он повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель миокардиоцитов в результате последующей коронарной окклюзии.

Показано, что применение активаторов АТФ-зависимых КК во время реперфузии обеспечивает защиту миокарда от реперфузионного повреждения [39]. Двукратное введение никорандила (в течение 60–180 с с последующим введением этого же препарата в течение 120 с) приводило к заметному уменьшению подъема сегмента ST, причем в большей степени этот эффект был выражен при первичном введении никорандила в течение 180 с [34]. В другом исследовании показано, что профилактическое введение никорандила обеспечивало защиту миокарда посредством фармакологического прекардионирования независимо от обширности зоны ишемического повреждения [35].

Эффекты никорандила при ишемической болезни сердца (ИБС)

Чтобы изучить возможность использования никорандила для моделирования предынфарктного приступа стенокардии с целью получить эффект ишемического прекардионирования, было проведено крупномасштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IONA [17]. Оно включало 5126 пациентов, которые получали «традиционную» антиангинальную терапию — пролонгированные нитраты, β -блокаторы или антагонисты кальция. Критерием исключения был острый период коронарных событий на момент лечения и прием препаратов сульфаниламид-мочевины, которые угнетают активность КК. Все испытуемые были разделены на 2 группы: пациенты 1-й получали никорандил в дозе 20 мг дважды в день, пациенты 2-й — плацебо. Длительность наблюдения составила в среднем 1,6 года (1–3 года). Первичными конечными точками были: нелетальный ОИМ, внеплановая госпитализация по поводу кардиальных болей и смерть в результате ИБС. Этих точек достигли 15,5% пациентов из группы плацебо и лишь 13,1% больных, принимавших никорандил. Применение никорандила снижало риск достижения первичной конечной точки исследования на 17% ($p = 0,014$).

Целью многоцентрового проспективного исследования JCAD [22], включавшего 13 812 пациентов из 217 лечебных учреждений, 36% из которых страдали острым коронарным синдромом, было изучение различных исходов у больных, принимавших или непринимавших никорандил (средняя продолжительность наблюдения составила 2,7 года). Оказалось, что среди 2558 пациентов, принимавших никорандил, смертность в эти сроки была значительно ниже (на 35%, $p = 0,0008$). Приме-

нение никорандила снижало риск смерти от коронарных событий на 56%, частоту летальных ОИМ — на 56%, частоту сосудистых катастроф, включая ишемический инсульт, — на 71%, риск развития застойной сердечной недостаточности — на 33%. Исследование показало, что пероральный прием никорандила в дозе 5 мг 3 раза в день существенно улучшает клинический прогноз — снижает общую смертность на 35%. Исследователи отметили, что наилучшие результаты были получены у больных с высокой приверженностью лечению.

Перспективное слепое исследование J-WIND [27] включало 1216 пациентов с ОИМ с последующей реперфузией. 276 из них получали никорандил (болюсно, 0,067 мг/кг массы тела, затем продолжающаяся 24-часовая инфузия в дозе 1,67 мкг/кг/мин). В качестве контрольной была отобрана группа из 269 пациентов, принимавших плацебо. Поводом не ограничиваться однократным введением никорандила при ОИМ служат данные, согласно которым поддержание достаточной концентрации никорандила в плазме крови воспроизводит эффект ишемического preconditionирования и способствует дилатации сосудов коронарного сопротивления (диаметром менее 100 мкм) в зоне ишемии [20]. Внутривенное введение никорандила не приводило к достоверному уменьшению зоны некроза по сравнению с плацебо и не влияло на частоту достижения первичных конечных точек. Это может объясняться, с одной стороны, неверным подбором дозы [20], с другой — тем, что у 45% участников исследования J-WIND диагностировалось предынфарктное состояние, которое ослабляет эффект фармакологического preconditionирования [3, 10, 40, 46]. Интересно, что у пациентов, продолживших принимать никорандил перорально, фракция выброса левого желудочка была выше [27], что, по мнению исследователей, свидетельствует об улучшении микроциркуляции в зоне ишемии. Есть данные, что никорандил оптимизирует постинфарктное ремоделирование сердца путем угнетения NO-синтазы [42]. Также улучшение прогноза у пациентов с ИБС, принимающих никорандил, может быть связано не только с феноменом фармакологического preconditionирования кардиомиоцитов, но и с улучшением микроциркуляции посредством открытия КК гладкомышечных элементов стенок коронарных сосудов.

Согласно последним данным, пероральное применение никорандила (15 мг в день на протяжении 6 мес. и более) способствует формированию фиброза и скорейшему уменьшению зоны некроза миокарда. Из этого можно сделать вывод, что никорандил стабилизирует атеросклеротическую бляшку [21].

Также описаны и другие эффекты никорандила: улучшение эндотелиальной функции [18, 44], снижение вегетативных влияний на сердце [24, 25], антитромботическое действие [7]. Они, несомненно, способствуют улучшению прогноза у пациентов с ИБС.

Рекомендуемые дозировки никорандила составляют [45]:

- ✓ в странах Европы и Океании — 10–40 мг в сутки, разделенные на 2 приема;
- ✓ в азиатских странах — 7,5–30 мг в сутки, разделенные на 3 приема.

В литературе есть сообщения, что пероральный прием 5 мг никорандила 3 раза в сутки оказывает эффект фармакологического preconditionирования у пациентов с ИБС. Назначение 20 мг никорандила 2 раза в день (именно такая схема использовалась в ходе исследования IONA) улучшило исход заболевания. Таким образом, оптимальным следует считать применение никорандила 3 раза в день, но пациентам с низкой приверженностью лечению можно назначать двукратный прием в течение суток.

Несколько лет назад в РФ по оригинальной технологии отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА» стал производиться генерический препарат никорандила. Он применяется как для профилактики приступов стенокардии в дозе 10–20 мг 3 раза в день, так и для купирования приступа стенокардии в дозе 20 мг сублингвально. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по изучению его эффективности при двукратном суточном приеме.

Переносимость никорандила

Обобщая все имеющиеся данные, можно сказать, что никорандил хорошо переносился пациентами в ходе клинических исследований, длившихся 3 и более лет [6, 17, 41, 53]. В сравнительных исследованиях никорандила и других антиангинальных препаратов (пропранолол [41], дилтиазем [9], амлодипин [49]) суммарная частота развития нежелательных явлений в группах не различалась (30–36%). Чаще всего нежелательные явления отмечались на начальном этапе лечения и в дальнейшем их частота снижалась [41, 53]. Самым частым нежелательным явлением, сопутствовавшим приему никорандила, была головная боль (3,5–9,5%) [6, 53]. Для предупреждения развития этого эффекта рекомендуется начинать лечение с невысоких доз никорандила с последующей коррекцией дозировки [41, 53]. В качестве редких нежелательных эффектов описываются тошнота, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, недомогание и повышенная утомляемость [17, 41, 53].

Заключение

Никорандил — активатор АТФ-зависимых КК с нитратоподобными свойствами, действующий в отношении тех же симптомов, что и нитраты, β -блокаторы и антагонисты кальция при стабильной стенокардии напряжения и даже при вазоспастической стенокардии. Благодаря открытию митохондриальных КК никорандил оказывает цитопротекторное действие и уменьшает вероятность сердечно-сосудистых катастроф. Таким образом, никорандил является одним из оптимальных антиангинальных препаратов. Для достижения наилучшего клинического эффекта никорандил рекомендуется назначать внутривенно в кратчайшие сроки после диагностики ОИМ, а по истечении острого периода — продолжать пероральный прием препарата.

Список литературы находится в редакции