

*И.С. Карпова, С.П. Соловей, С.А. Мацкевич*

## **Антиангинальная и антиишемическая эффективность препарата «Монокапс» при лечении ишемической болезни сердца**

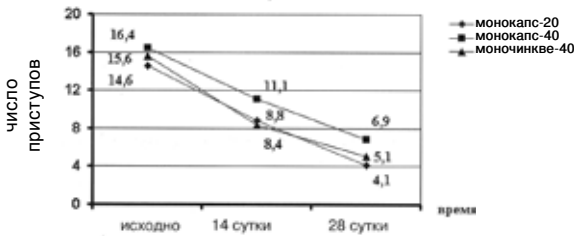
---

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»*

Хорошо известно, что показаниями к назначению нитратов являются купирование приступов стенокардии, профилактика приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, терапия застойной сердечной недостаточности. Долгое время считалось, что органические нитраты – это антиангинальные препараты, действие которых тактически направлено на урежение или прекращение приступов стенокардии, но они не улучшают прогноз ИБС. Вопрос об улучшении органическими нитратами прогноза стабильной стенокардии по-прежнему остается открытым [8].

В последние годы открываются новые перспективы использования этих лекарств, а представления о роли нитратов в улучшении коронарного кровообращения у больных ИБС расширяются. Являясь экзогенными донаторами оксида азота (эндотелийзависимый фактор релаксации – ЭЗФР), нитраты подавляют выработку вазоспастической эндотелиальной субстанции – эндотелина-1 [7]. Оксид азота (NO) участвует также в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов и в стимуляции дезагрегации скоплений тромбоцитов. Причем, в отличие от эндогенного NO, для проявления физиологического эффекта нитратам не требуется неповрежденный эндотелий. Нитраты могут восстановить вазодилатацию, несмотря на прогрессирующий атеросклероз, и препятствуют агрегации тромбоцитов. Органические нитраты подгруппы изосорбид-5-моонитрата (ИС-5-МН) имеют преимущества перед другими препаратами: они быстро и полностью всасываются после приема, отсутствует «эффект первого прохождения» через печень, имеется четкая корреляция между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом. В отличие от препаратов изосорбида динитрата, ИС-5-МН имеет только одно активное вещество, что улучшает его кинетику.

В арсенале кардиологов появился новый препарат группы ИС-5-МН – «Монокапс» 20 мг и 40 мг («Минскинтеркапс», Республика Беларусь), не



**Динамика количества приступов стенокардии в неделю в группах лечения,  $M \pm m$**

больных стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) и 10 – III ФК, из них 10 женщин и 30 мужчин в возрасте от 43 до 69 лет (средний возраст – 56,2 года). ИБС была подтверждена перенесенным инфарктом миокарда (36 больных) или данными коронаро-графии. У всех 9 больных, которым была выполнена коронароангиография, выявлены значимые стенозы коронарных артерий. Средняя длительность заболевания составила 9,8 года. Критерии исключения – нестабильное течение стенокардии, перенесенный менее 6 месяцев назад инфаркт миокарда, сложные нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсульт или перенесенная мозговая ишемическая атака давностью менее 6 месяцев, признаки полиорганной недостаточности.

Использовались препараты Монокапс 20 мг 2 раза в день (I гр. – 10 чел.), Монокапс 40 мг 2 раза в день (II гр. – 10 чел.) или Моночинкве по 40 мг 2 раза в день (III гр. – 20 чел.). Сформированные группы больных были сопоставимыми по возрасту, полу, анамнестическим и клиническим данным, проводимой фоновой терапии (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, аспирин). Курс лечения составил 30 дней.

Антиангинальную эффективность лечения оценивали по количеству ангинозных приступов через 14 и 30 дней терапии, антиишемическую – по приросту толерантности к физическим нагрузкам при функциональных пробах. Велоэргометрическое тестирование осуществлялось на велоэргометре фирмы «Nellige» с регистрацией ЭКГ в трех отведениях по Небу и компьютерным анализом с использованием аппаратно-программного комплекса «Интекард-Сигма». Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью комплекса «Кардиотехника-4000», состоящего из монитора и компьютер-

уступающий хорошо зарекомендовавшему себя препарату «Моночинкве», что и представлено в настоящей статье.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании приняли участие 30

Таблица 1

**Динамика толерантности к физической нагрузке по данным ВЭП в группах лечения,  $M \pm m$**

Показатели	Монокапс 20 мг		Монокапс 40 мг		Моночинкве 40 мг	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Пороговая мощность нагрузки, Вт/мин	90,0±6,67	105,6±8,38	85,0±7,64	90,0±10,0	85,0±5,26	95,0±7,16
Общая продолжительность нагрузки, мин	4,6±1,26	5,1±1,29	4,2±0,54	4,7±0,58	4,1±0,35	4,9±0,34
ДП до нагрузки	94,9±11,17	98,3±12,94	92,2±4,99	95,8±7,10	97,3±3,18	87,5±2,25
ДП на высоте нагрузки	191,5±13,91	171,6±11,37	172,7±9,94	174,0±9,13	180,8±9,11	171,2±7,75

ного блока обработки результатов. Статистический анализ осуществляется методом вариационной статистики, использовался пакет компьютерной программы Statistica 6.0 с вычислением средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок и определением критериев значимости (t-критерий Стьюдента).

Первичное обследование пациентов не выявило межгрупповых различий по полу, возрасту, длительности и тяжести ИБС.

Динамика клинического состояния больных всех трех групп через 2 недели приема препаратов была положительной и одинаковой, что выражалось в снижении частоты приступов стенокардии. Через 1 месяц отмечался более стойкий результат (рисунок). В связи с этим увеличения дозы или кратности приема препаратов в группах не потребовалось. Случаев тяжелых интеркуррентных заболеваний за период наблюдения не было, а побочные эффекты в виде кратковременной невыраженной нитратной головной боли ни в одном случае не привели к отмене используемых препаратов. Следует отметить, что препарат «Монокапс» хорошо переносился больными и оказался безопасным в использовании.

По данным ВЭП в группе больных, получавших Монокапс в разовой дозе 20 мг, выявлено увеличение толерантности к физической нагрузке (табл.1).

Таблица 2

Динамика ишемических изменений миокарда по данным суточного мониторинга ЭКГ в группах лечения,  $M \pm m$

Показатели	Монокапс 20 мг		Монокапс 40 мг		Моночинкве 40 мг	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Кол-во эпизодов депрессии сегмента ST	2,50±1,12	1,00±0,47	2,90±1,20	1,80±0,79	2,15±0,69	1,55±0,77
Время эпизодов депрессии сегментов ST, мин	12,8±6,86	7,4±3,50	17,8±8,23	9,7±5,90	16,1±7,43	10,7±5,71
Амплитуда горизонтальной депрессии сегмента ST, мм	1,54±0,53	0,53±0,22	1,65±0,55	1,26±0,40	1,19±0,38	0,62±0,27

Так, пороговая мощность нагрузки возросла на 17,3%, продолжительность теста — на 30 с. Причем повысилась экономичность выполняемой работы, что проявилось снижением двойного произведения на высоте нагрузки при повторном тесте с  $191,5 \pm 23,91$  до  $176,7 \pm 11,37$ . По данным суточного мониторинга ЭКГ также уменьшились явления ишемии миокарда на протяжении суток: в 2,5 раза снизилось число, на 42% — длительность эпизодов депрессии сегмента ST, на 65% — их амплитуда (табл. 2).

В группе лечения препаратом «Монокапс» 40 мг по данным ВЭП толерантность к физическим нагрузкам также несколько возросла: пороговая мощность нагрузки увеличилась с  $85,0 \pm 7,64$  до  $90,0 \pm 10,0$  Вт, а общее время проведения теста — на 30 с (табл. 2). Суточное мониторирование ЭКГ продемонстрировало уменьшение на 37% количества и на 46% — длительности эпизодов депрессии сегмента ST (табл. 2).

Целью работы была не только оценка антиангинальной и антиишемической эффективности препарата «Монокапс» в разных дозировках, но и сравнение его с другим представителем органических нитратов группы ИС-5-МН — Моночинкве. По данным ВЭП в III группе больных пороговая мощность выполненной нагрузки возросла на 12%, общая продолжительность теста — на 50 с, причем наблюдалось благоприятное уменьшение двойного произведения на высоте

нагрузки при повторном тесте (с  $180,8 \pm 9,11$  до  $171,2 \pm 7,75$ ) (табл. 1). По данным суточного мониторирования ЭКГ также имело место уменьшение проявлений ишемии в течение суток: на 28% снизилось количество, на 34% — длительность эпизодов депрессии сегмента ST (табл. 2).

В свете вышесказанного, Монокапс уменьшает клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда в покое и при нагрузках и при сравнительном анализе с другим представителем ИС-5-МН — Моночинкве — обладает такой же антиангинальной и антиишемической эффективностью.

Органические нитраты — гемодинамически активные препараты. Нитраты не только снижают пред- и постнагрузку, последовательно приводя к уменьшению потребления миокардом кислорода, но и вызывают перераспределение крови к субэндокардиальным областям при частично суженных коронарных артериях. Этот эффект, вероятно, обусловлен селективной дилатацией больших коронарных сосудов. Нитраты расширяют также эксцентрические стенозы, поскольку они могут противодействовать вазоконстрикторным факторам, влияющим на эластические волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Кроме того, эти препараты могут уменьшать спазм коронарных сосудов. Следует помнить, что нитраты снижают и частоту наступления безболевого («немых») периодов ишемии миокарда. Это позволяет использовать их в качестве основной терапии у больных ИБС.

Имеются указания, что ИС-5-МН в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам у больных стабильной стенокардией, чем изосорбид динитрат [4]. По данным рандомизированного многоцентрового исследования, ИС-5-МН в дозе 20 мг 2 раза в сутки достоверно более эффективен, чем изосорбид динитрат в дозе 20 мг 2 или 3 раза в день, в плане профилактики ангинозных приступов [6]. Препараты ИС-5-МН оказывают также благоприятное влияние на циркадные ритмы ишемических событий [2]. В этих случаях препарат назначается дважды в день: утром и поздно вечером. Принятый рано утром препарат благодаря быстрому действию защищает пациента в момент начала физической активности после пробуждения, а прием в вечерние часы позволяет предотвращать ночные и предутренние приступы стенокардии.

Нитраты способствуют улучшению коронарного кровообращения при физической реабилитации больных ИБС. Установлено, что нитроглицерин

достоверно влияет на парасимпатическую регуляцию частоты сердечных сокращений в условиях вазодилатации плечевой артерии на фоне физической нагрузки [3]. Эффективность при реабилитации связана со способностью нитратов подавлять выработку эндотелием эндотелина-1 и с ускорением кинетики повышения потребления кислорода у больных ИБС [5], что приводит к повышению анаэробного порога при возрастающей нагрузке. Еще один аспект применения нитратов в реабилитации больных заключается в их использовании в качестве средств, потенцирующих и ускоряющих тренировочный эффект систематических физических нагрузок [1]. Этот дополнительный эффект может быть объяснен тем, что тренировочная нагрузка на фоне приема нитратов происходит в более благоприятной гемодинамической ситуации и при лучшем кровоснабжении миокарда. При этом стимуляция ЭЗФР и достаточная концентрация NO в крови под влиянием тренировок отмечаются не ранее, чем через 3 и более месяца. Нитраты же дают немедленный эффект вазодилатации, т. е. они могут нивелировать возможное негативное влияние нагрузок и способствовать более быстрому и полному раскрытию механизмов компенсации кардиореспираторной системы.

Таким образом, открыты новые положительные аспекты влияния органических нитратов на коронарное кровообращение. Органические нитраты ИС-5-МН имеют некоторые преимущества перед препаратами изосорбиддинитрата. Препарат «Монокапс» производства «Минскинтеркапс» обладает выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектом, сопоставимым с другими представителями органических нитратов этой подгруппы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. — 1985. — N 2. — С. 76—82.
2. Ganzinger U. // *Arzneimittelforschung*. — 1992. — V. 42, N 3 — P. 307—310.
3. Girod J.P., Garcia M.J., Saunders S. et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 2005. —V. 96, N 3. — P.447—449.
4. Gunasekara N.S., Noble S. // *Drugs*. — 1999. —V. 57, N 2. — P. 261—277.
5. Koike A., Yajima T., Koyama Y. et al. // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 1998. —V. 30, N 2. — P. 190—194.
6. Larrat E.P. // *Hosp. Formul.* — 1994. —V. 29, N 4. — P. 277—278.
7. Predel H.G., Knigge H., Prinz U. et al. // *Agents Actions*. — 1995. — N 45. — P. 219—225.
8. Teo K.R., Catellier D.J. // *Amer. Heart J.* — 1999. — N 138. — P. 400—402.