

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

ОПЫТ 2-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ИЗОСОРБИДА 5-МОНОНИТРАТОМ

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л.

Красноярская государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета

Изосорбид 5-мононитрат (И-5-МН) является представителем последнего поколения органических нитратов — *мононитратов*. Исторически интерес к мононитратам появился при изучении метаболизма изосорбида динитрата (ИДН), когда было установлено, что от 50 до 90% перорально принятого ИДН проходит через печень, где происходит его расщепление на изосорбида 2-мононитрат и И-5-МН, который и определяет пролонгированный эффект ИДН. Биологическая доступность И-5-МН высокая и составляет около 100%. Максимальная концентрация после перорального приема препарата достигается через 1 ч. И-5-МН не связывается с белками плазмы, его биологический полупериод составляет 4-5 ч. И-5-МН медленно метаболизирует в 5 метаболитов, среди которых основными являются изосорбид и изосорбида 5-мононитрат-2-глюкоронид.

В Западной Европе и США мононитратам давно отдается предпочтение из-за реже развивающейся толерантности и большей биодоступности. В России мононитраты стали общедоступны около 10 лет назад.

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид-5-мононитрат) отличает наличие в структуре молекул NO₂-группы. Нитраты — это часть семейства периферических вазодилаторов, так называемые нитровазодилаторы. Другими известными представителями нитровазодилаторов являются нитропруссид натрия и молсидомин.

Открытие биохимического механизма действия органических нитратов обязано трем основным исследованиям. В начале 70-х годов P. Needleman et al. [12] показали, что вазодилатирующее действие нитратов четко зависит от наличия SH-групп, а развитие толерантности к вазодилатирующему действию нитратов происходит при истощении запасов внутриклеточных SH-групп. Группы исследователей, возглавляемые J. Diamond и F. Murad [2], в середине и конце 70-х годов показали, что фармакологическое действие нитратов осуществляется через гуанилатциклазный механизм: нитраты активируют аденилатциклазу, что приводит к накоплению внутри клетки циклического гуанозин-3'5'-монофосфата (цГМФ). Поскольку известно, что NO является активным стимулятором гуанилатциклазы, вполне логичным было предположение, что нитровазодилаторы действуют через про-

дукцию NO. Наконец, L. Ignaro et al. в начале 80-х годов объединили эти концепции и предположили, что SH-группы реагируют с конечным продуктом метаболизма нитратов -NO, с образованием S-нитрозотиолов, которые затем активно активируют гуанилатциклазу. Принято считать, что для образования NO или S-нитрозотиолов нитраты взаимодействуют с SH-группами. NO или S-нитрозотиолы активируют гуанилатциклазу, что, в свою очередь, способствует продукции цГМФ, который вызывает вазодилатацию.

При этом содержание внутриклеточного кальция снижается либо за счет ингибирования его входа в клетку, либо усиления его выхода.

Имеются доказательства идентичности NO и высвобождающегося из эндотелия фактора релаксации (EDRF). Поэтому, по мнению J. Abrams [11], органические нитраты являются источником NO и как бы «пролекарством». В случаях атеросклеротического поражения коронарных артерий, когда имеется явный дефицит эндотелиального фактора релаксации и создаются условия для усиленных вазоконстрикторных влияний катехоламинов (норадреналина), их применение патогенетически оправдано.

Роль нитратов при стенокардии может быть определена следующим образом: они улучшают качество жизни больных, недороги, относительно безопасны [4, 6, 8].

Среди перорально принимаемых нитратов с относительно длительным сроком действия наиболее известен в России ИДН (нитросорбид). И-5-МН, как известно, был создан в качестве препарата при изучении метаболизма ИДН, поэтому одно из самых нежелательных свойств — эффект первого прохождения через печень — у этого препарата устранен, что, несомненно, и определяет его высокую в сравнении с ИДН биодоступность, контролируемую фармакокинетику и наличие зависимости между биологическим действием и концентрацией препарата.

Весьма важной является проблема профилактики толерантности к нитратам. Для предотвращения ее развития достаточно однократного приема И-5-МН утром для профилактики приступов в период активности, а ночной перерыв оказывается достаточным для восстановления чувствительности эндотелия к нитратам.

Таблица 1

Динамика показателей толерантности к физической нагрузке на фоне приема препарата Моносан-40

Показатель	При поступлении (n=30)	При выписке (n=27)	Через 2 месяца (n=22)
Частота приема нитратов (за сутки)	3,52±0,32	0,35±0,11 (p _{1,2} <0,001)	0,82±0,17 (p _{1,3} <0,001)
Частота ангинозных приступов за сутки	4,53±0,31	0,93±0,13 (p _{1,2} <0,001)	1,30±0,17 (p _{1,3} <0,001)
Частота ангинозных приступов ночью	1,15±0,14	0,08±0,05 (p _{1,2} <0,001)	0,18±0,06 (p _{1,3} <0,001)
САД мм рт. ст.	157,17±4,66	134,44±2,26 (p _{1,2} <0,001)	136,59±2,29 (p _{1,3} <0,001)
ДАД мм рт. ст.	89,33±2,42	82,22±2,09 (p _{1,2} <0,05)	78,86±0,87 (p _{1,3} <0,001)
ЧСС (уд/мин)	70,53±2,68	69,19±1,73 (p _{1,2} >0,05)	69,91±2,22 (p _{1,3} >0,05)
Маршевая проба (м)	188,37±14,28	229,19±17,07 (p _{1,2} <0,05)	243,09±23,26 (p _{1,3} <0,05)
Двойное произведение (ед)	111,76±5,16	92,77±2,49 (p _{1,2} <0,01)	80,68±7,42 (p _{1,3} <0,001)

Примечание: p_{1,2}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и при выписке; p_{1,3}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

По мнению ряда авторов [2, 5, 7, 8, 13, 14], при регулярном приеме И-5-МН (в отличие от ИДН) толерантность или не возникает, или формируется в существенно меньшей степени. Важным моментом в действии И-5-МН является отсутствие развития феномена отдачи, характеризующегося развитием ангинозных ночных приступов после прекращения действия нитратов.

Целью нашей работы было изучение влияния терапии препаратом Моносан 40 в течение более 2 месяцев на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии у больных с нестабильной стенокардией.

В исследование было включено 30 больных ИБС с нестабильной стенокардией – 9 мужчин и 21 женщина. Возраст больных находился в диапазоне от 48 до 78 лет, средний возраст – 64 года.

В анамнезе верифицированный в прошлом инфаркт миокарда был у 14 больных, артериальная гипертензия – у 27, сахарный диабет 2 типа – у 1 больного, цереброваскулярная болезнь – также у 1 больного.

Отмечались следующие осложнения ИБС: нарушения ритма – у 10 больных, сердечная недостаточность – у всех 30 больных, из них I ФК по NYHA – у 1 больного, II ФК – у 2, III ФК – у 22 и IV ФК – у 6 больных.

Длительность заболевания ИБС составляла от 2 до 40 лет, средняя длительность заболевания – 11,3 года. Период нестабильности перед началом приема И-5-МН составлял в среднем 20,4 дня.

Нитраты короткого действия (нитроглицерин в виде таблеток, спрея) принимали 29 человек из 30 больных, включенных в исследование. Количество принимаемых нитратов составляло до лечения от 3 до 45 раз в неделю, что составляло в среднем 3,5 раза в день.

Из 30 больных постоянно принимали нитраты пролонгированного действия только 16 больных, из них ИДН (кардикет 40 мг) – 11 человек, И-5-МН (моночинкве 50 мг) – 5 больных.

Причинами, по которым больные не принимали нитраты пролонгированного действия являлись:

1. побочные действия;
2. отсутствие эффекта;
3. финансовая несостоятельность.

Все больные получали И-5-МН в виде препарата Моносан 40 (компания «PRO. MED. cs Praha», Чехия).

В комплексной терапии вместе с препаратом Моносан 40, во время лечения больных в стационаре (в течение 16-20 дней), больные также получали диуретики, ингибиторы АПФ, дезагреганты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Всем больным при поступлении, при выписке (в среднем через 15,5 дней после начала лечения) и через 2 месяца после выписки из стационара терапевтического отделения городской больницы №1 проводился осмотр, физикальное обследование, измерение АД, снятие ЭКГ и определение толерантности к физической нагрузке с помощью шестиминутной шаговой пробы, двойного произведения (систолическое АД x ЧСС / 100)[4]. Кроме того, выполнялось психологическое тестирование с использованием анкеты «Качество жизни больных ИБС» (ВКНЦ, 1982) и теста тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [3, 9].

Результаты обследований вносились в индивидуальные протоколы и в электронную базу данных. Статистическая обработка материала (описательная статистика, критерий Фишера при определениях различных непараметрических данных, t-критерий Стьюдента при определении различий количественных показателей, критерий Вилкоксона при определении скорости прироста или убыли показателей) производилась с помощью компьютерного пакета «STATISTICA».

Критериями эффективности препарата Моносан 40 служили динамика числа ангинозных приступов стенокардии и количества потребляемых нитратов

Таблица 2

Динамика показателей тестов Спилбергера-Ханина и качества жизни на фоне приема препарата Моносан-40

Показатель	При поступлении (n=29)	При выписке (n=27)	Через 2 месяца (n=22)
ЛТ	34,72±1,06	31,77±1,1 (p _{1,2} <0,05)	32,27±1,37 (p _{1,3} >0,05)
СТ	53,93±1,31	50,65±1,5 (p _{1,2} >0,05)	48,05±1,92 (p _{1,3} <0,01)
КЖ	-13,21±0,99	-11,19±0,85 (p _{1,2} >0,05)	-7,0±0,93 (p _{1,3} <0,001)

Примечание: СТ – шкала ситуативной тревоги; ЛТ – шкала личностной тревоги; КЖ – качество жизни больных; p_{1,2}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и при выписке; p_{1,3}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

короткого действия в неделю (в сутки), повышение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение средней нагрузки для начала ангинозного приступа.

Во время лечения начальная доза препарата Моносан 40 составляла 40 мг/сут – 1 таблетка утром; у 16 больных с нестабильной стенокардией доза была повышена до 80 мг/сут (по 1 таблетке утром и вечером), а у 1 больного суточная доза препарата достигала 120 мг в сутки.

Средняя нагрузка для начала ангинозных болей при поступлении составляла: ходьба до 100 метров, подъем на 1 этаж, возникновение ангинозного приступа в покое. При выписке средняя нагрузка для начала ангинозных болей составляла более 150 метров при ходьбе, через 2 месяца после выписки – более 250 метров при ходьбе.

Частота использования нитратов короткого действия составляла при поступлении 4 раза в сутки, при выписке больные не пользовались нитратами короткого действия. Через 2 месяца только 7 из 21 больных использовали нитраты короткого действия, причем делали это редко или эпизодически.

По данным ЭКГ, у 23 из 30 больных за время лечения отмечена положительная динамика, уменьшились признаки ишемии (снизилась депрессия сегмента ST).

Во время лечения отмечена тенденция к снижению частоты ангинозных приступов (табл. 1). Так, если при поступлении среднее количество приступов за сутки составляло 4,5 (из них 1 приступ больные отмечали в ночное время), то при выписке количество ангинозных приступов достоверно снизилось более чем на 90%. Через 2 месяца после выписки количество ангинозных приступов несколько увеличилось по сравнению с таковыми при выписке (что, возможно, было связано с увеличением физических нагрузок у пациентов), однако было достоверно ниже (на 77%) по сравнению с количеством ангинозных приступов при поступлении. Количество ночных ангинозных приступов при применении препарата Моносан-40 при выписке было достоверно ниже исходного показателя на 80%, а через 2 месяца – достоверно ниже (на 71%) по сравнению с показателем до начала применения препарата.

Отмечено положительное влияние препарата на уровень АД – как систолического, так и диастоличес-

кого. Это особенно важно, с учетом того, что более 90% обследованных пациентов имели верифицированную ГБ различной степени тяжести. Так, систолическое АД достоверно снизилось при выписке на 14% по сравнению с исходным, а через 2 месяца отмечалось достоверное снижение на 13% от исходного; диастолическое давление под действием Моносана-40 достоверно снижалось на 8 и 12% соответственно.

По данным шестиминутной маршевой пробы можно говорить о положительном влиянии препарата на толерантность к физической нагрузке, отмечено достоверное увеличение выполнения нагрузки на 22 и 29% от исходного уровня.

Также положительное влияние препарата было подтверждено показателями психологического тестирования пациентов (табл. 2).

Как видно из представленных результатов, препарат оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Так, при выписке отмечено достоверное улучшение данного показателя на 17% по сравнению с исходным показателем (возможно, незначительное улучшение этого показателя связано с нахождением пациентов в стационаре, что несколько препятствует их более адекватной социализации), а через 2 месяца отмечено достоверное значительное улучшение качества жизни (на 47%) по сравнению с показателем до начала приема Моносана-40.

Также отмечено улучшение показателей психологического профиля больных по данным теста Спилбергера-Ханина, отмечено улучшение показателей ситуативной тревоги при выписке на 9%, а через 2 месяца – на 7% от исходного показателя (ухудшение показателя через 2 месяца после выписки можно объяснить наличием стрессорных факторов в амбулаторных условиях, которые, вероятно, не имели места в стационаре), а показатели личностной тревоги снизились на 6 и 11% соответственно от исходного. Это достаточно актуально, т.к., по мнению Е.И.Чазова, основными причинами роста заболеваемости ИБС и смертности от нее населения в России является состояние хронического стресса, в котором пребывает популяция. Он приводит данные о том, что это не связано с изменением уровня холестерина и состава липидов крови; наоборот средний уровень содержания холестерина в крови в обследованной популяции

(в целом по России) снизился. В то же время резко возросли психоэмоциональное напряжение, стресс, истощение жизненных сил и депрессия [10].

Больные хорошо переносили лечение Моносаном-40. Были отмечены незначительные побочные эффекты, которые прошли самостоятельно в течение 2-3 дней и не потребовали ни отмены препарата, ни коррекции дозы. Только у трех больных были отмечены выраженные побочные эффекты (сильные головные боли, не снимающиеся валидолом, и требовавшие назначения анальгетиков), по причине которых пришлось прекратить лечение Моносаном 40.

Таким образом, можно говорить о том, что препарат Моносан 40 является эффективным антиангинальным препаратом при лечении больных ИБС с

нестабильной стенокардией. При его применении отмечены следующие положительные гемодинамические эффекты: снижение частоты ангинозных приступов как в дневное, так и в ночное время; увеличение нагрузки до начала ангинозных болей; уменьшение количества потребляемых нитратов короткого действия; отмечено снижение ЭКГ признаков ишемии миокарда; повышение толерантности к физической нагрузке по данным 6 – минутной маршевой пробы. Отмечается улучшение качества жизни больных и их социализация, снижение показателей, характеризующих тревожные проявления состояния личности. При применении препарата Моносан-40 не отмечено значимого развития толерантности к препарату.

Литература

1. Лечение хронической ишемической болезни сердца. Пособие д/врачей. В.Г. Наумов, В.П. Лупанов, А.А. Лякишев и др. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2004. – 22 с.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств – 2-е изд. – М., БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2002 – 926с.
3. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. – М.: Медицина, 1988. – 286 с.
4. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. Руководство для врачей. – М.: Изд. Дом Синергия, 2002 – 308с.
5. Перепеч Н.Б., Недошивин А.О. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца. Пособие д/врачей – СПб.: НИИ кардиологии МЗ РФ СПб., 1998. – 24 с.
6. Перепеч Н.Б. Эффективная терапия стабильной стенокардии: Критерии и пути ее достижения – СПб.: СПбМГА им. И.И. Мечникова, 2004. – 30 с.
7. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2004. – 972 с.
8. Терапия нитратами больных ишемической болезнью в условиях поликлиники. Пособие д/врачей / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, Е.В. Алимова и др. – М., 2001. – 16 с.
9. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопр. психологии. – 1978. – №6. – С.92-99.
10. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности её лечения // Клини. исследования лекарственных средств в России. – 2001. – №1. – С.2-4.
11. Abrams J. Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration// Drugs. – 1987; 34:391-403.
12. Andrews R., May J.A., Vickers J. et al. Inhibition of platelet aggregation by transdermal glyceryl trinitrate// Br. Heart J. – 1994; 72: 575.
13. Gersh B.J., Braunwald E., Bonow R.O. Chronic Coronary Artery Disease. In: Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine/ Ed. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. 6 th Edition, W.B. Saunders Comp., 2001: 1272-1352.
14. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation// Eur. Heart J. – 2002; 23: 1809-1840.

Поступила 28/02-07