

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

В Западной Европе и США среди нитропрепаратов моонитратам отдается предпочтение из-за более высокой толерантности и большей биодоступности. В России моонитраты стали общедоступны только несколько лет назад.

Органические нитраты (нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид-5-моонитрат) отличаются в структуре молекул наличием гТО_2 -группы. Нитраты - это часть механизма периферических вазодилаторов, так называемые нитроазодилаторы. Другими известными представителями нитроазодилаторов являются нитроглицерин и нитроглицерин.

Открытие биохимического механизма действия органических нитратов связано с тремя основными исследованиями. В начале 1970-х годов Р. Needleman с соавт. показал, 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, в середине и конце 1970-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 нитроазодилаторы действуют через продукцию NO. Наконец, L. Ignarro с соавт. в начале 1980-х годов объединил эти концепции и предположил, 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, 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, недорого, относительно безопасны.

Среди перорально принимаемых нитратов с относительно длительным сроком действия наиболее известен в России ИДИ (нитросорбид). И-5-МН, как известно, был создан в качестве препарата при изучении метаболизма ИДИ, поэтому одно из самых нежелательных свойств - эффект первого прохождения через печень - у этого препарата устранен, что несомненно, и определяет его высокую в сравнении с ИДИ 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. По мнению многих авторов (Метелица В.И., 2002; Оганов Р.Г. с соавт., 2002;

Сыркин А.Л., 2004), при регулярном приеме И-5-МН (в отличие от ИДИ) толерантность 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 в течение более чем 2 месяцев И-5-МН (препарата «Моносан 40») на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии у больных с нестабильной стенокардией.

В исследование включались больные ИБС с нестабильной стенокардией. Всего было включено в исследование 30 человек - 9 мужчин и 21 женщина. Возраст больных, включенных в исследование, - от 48 до 78 лет, средний возраст 64 года.

В анамнезе верифицированный в прошлом инфаркт миокарда был у 14 больных, артериальная гипертония

была выявлена у 27 человек, сахарный диабет II типа у 1 больного, цереброваскулярная болезнь - у 1 человека.

Осложнения ИБС отмечались нарушениями ритма - у 10 больных, сердечная недостаточность была выявлена у всех 30 больных, из них по NYHA I ФК - у 1 больного, II ФК - у 2 больных, III ФК - у 22 больных и IV ФК - у 6 больных.

Длительность заболевания ИБС составила от 2 до 40 лет, средняя длительность заболевания составила 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, 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:

- побочные действия;
- отсутствие эффекта;
- невозможность применения препаратов из-за отсутствия финансов.

Все больные получали И-5-МН в виде препарата «Моносан 40», который был любезно предоставлен для исследования компанией «PRO. MED. CS Praha».

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 дня 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) (Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., 1985), а также выполнение психологического тестирования с использованием анкеты «Качество жизни больных ИБС» (ВКНЦ, 1982) и теста тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина (1978).

Результаты исследований 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) проводилась с помощью компьютерного пакета Statistica.

Критериями эффективности препарата «Моносан 40» служили динамика числа ангинозных приступов стенокардии и количества потребляемых нитратов 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 т утром); у 16 больных с нестабильной стенокардией доза была повышена до 80 мг/сут. (1 т утром и вечером), а у 1 больного суточная доза препарата достигала 120 мг в сутки.

Средняя нагрузка для начала ангинозных болей при поступлении составляли: 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 она составляла более 250 метров при ходьбе.

Частота использования нитратов короткого действия составляла при поступлении 4 раза за сутки, при выписке больные не пользовались нитратами короткого действия. Через 2 месяца только 7 из 21 больных использовали нитраты короткого действия, при этом частота их использования составляла в среднем 0,6 раза в сутки.

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 были достоверно ниже на 77% по сравнению с количеством ангинозных приступов при поступлении. Количество ночных ангинозных приступов при применении препарата «Моносан 40» при выписке достоверно были ниже исходного показателя на 80%, а через 2 месяца были достоверно ниже на 71% по сравнению с показателем до начала применения препарата.

Отмечено положительное влияние препарата «Моносан 40» на уровень АД, как систолического, так и диастолического. 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, а 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 исследования, препарат оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. Так, при выписке отмечено недостоверное улучшение данного показателя на 17% по сравнению с исходным показателем (возможно, не очень значительное 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 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 стрессующих факторов в амбулаторных условиях, которые вероятно были исключены в стационаре), а показатели личностной тревоги снизились на 6 и 11% соответственно от исходного. Это достаточно актуально, так как, по мнению Е.И. Чазова (2002), 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.

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), которые вынудили их прекратить лечение препаратом «Моносан 40».

Таким образом, можно говорить о том, что препарат «Моносан 40» является эффективным антиангинальным препаратом в 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.

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 $p^3 < 0,001$
Частота ангинозных приступов за сутки	4,53 ± 0,31	0,93 ± 0,13 $p^{1-2} < 0,001$	1,30 ± 0,17 $p^3 < 0,001$
Частота ангинозных приступов ночью	1,15 ± 0,14	0,08 ± 0,05 $p^{1-2} < 0,001$	0,18 ± 0,06 $p^3 < 0,001$
САД, мм рт. ст.	157,17 ± 4,66	134,44 ± 2,26 $p^{1-2} < 0,001$	136,59 ± 2,29 $p^3 < 0,001$
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 $p^n > 0,05$	69,91 ± 2,22 $p^z > 0,05$

Маршевая проба, м	188,37 ± 14,28	229,19 ± 17,07 $p^{1,2} < 0,05$	243,09 ± 23,26 $p^4 0,05$
Двойное произведение, ед.	111,76 ± 5,16	92,77 ± 2,49 $p^{k2} < 0,01$	80,68 ± 7,42 $p^3 < 0,001$

Примечание, $p^{1,2} < 0,05$ — сравнение показателей при поступлении и при выписке;

$p^n < 0,05$ — сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара.

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 $p^3 > 0,05$
СТ	53,93 ± 1,31	50,65 ± 1,5 $p^{1,2} > 0,05$	48,05 ± 1,92 $p^3 < 0,01$
КЖ	-13,21 ± 0,99	-11,19 ± 0,85 $p^n > 0,05$	-7,0 ± 0,93 $p^3 < 0,001$

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; $p^{1-n} < 0,05$ — сравнение показателей при поступлении и через 2 месяца после выписки из стационара