

Клиническое применение мононитратов

Н.В. Стуров, О.Л. Романова, И.С. Манякин
Российский университет дружбы народов,
Москва

Несмотря на появление большого числа средств для лечения стенокардии напряжения, нитраты продолжают широко использоваться в составе комбинированной терапии. Наибольшей биодоступностью обладает изосорбид-5-мононитрат, современные лекарственные формы которого позволяют избежать развития толерантности.

Ключевые слова: нитраты, стенокардия напряжения, изосорбид-5-мононитрат.

Clinical use of mononitrates

N.V. Sturov, O.L. Romanova, I.S. Manyakin
Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

Despite of a large number of medications for treatment angina pectoris, nitrates are still widely used in combination therapy of this disease. The highest bioavailability has isosorbide-5-mononitrate and its modern formulations allow avoiding the development of tolerance.

Key words: nitrates, angina pectoris, isosorbide-5-mononitrate.

ИБС занимает устойчивые позиции в структуре заболеваемости и смертности в России и по всему миру. Известно, что из клинических форм этого заболевания чаще всего встречается стабильная стенокардия напряжения, которая, согласно данным Фремингемского исследования, является первым проявлением ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% [1]. Это обстоятельство предопределяет разнообразие лечебных подходов, направленных на улучшение перфузии миокарда, среди которых лекарственная терапия остается надежным и общедоступным методом. Бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов появились относительно недавно, а органические нитраты в лечении стабильной стенокардии используются более 100 лет [2, 3].

Классификация нитратов

По химической структуре их можно разделить на препараты с тремя нитрогруппами (нитроглицерин), двумя нитрогруппами (изосорбида динитрат) и одной нитрогруппой (изосорбида мононитрат – Моночинкве®, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Германия). Существуют лекарственные формы для приема внутрь, внутривенного введения, накожного

применения и всасывающиеся через слизистую оболочку полости рта. По продолжительности действия нитраты подразделяют на:

- препараты короткого действия (менее 1 ч): таблетки нитроглицерина для сублингвального приема, спрей нитроглицерина и изосорбида динитрата;
- препараты средней (умеренной) продолжительности действия (1–6 ч): таблетки нитроглицерина с замедленным высвобождением для приема внутрь, буккальные формы нитратов, таблетки изосорбида моно- и динитрата для приема внутрь;
- препараты пролонгированного действия (15–24 ч): специальные ретардированные формы изосорбида моно- и динитрата, пластыри с нитроглицерином [4].

Место нитратов в лечении стенокардии

Несмотря на обилие новых препаратов для лечения стабильной стенокардии, нитраты по-прежнему используют широко, причем не только для купирования острых приступов стенокардии, но и для профилактики их развития. Известно, что нитраты в составе комбинированной терапии получают более половины пациентов с ИБС не только в России (87,3%) [5], но и в развитых странах (например, в США – 61%) [6].

Оправдана ли такая высокая частота назначения нитратов? В отечественных и зарубежных рекомендациях препараты этой группы по-прежнему рассматриваются в качестве наиболее эффективных антиишемических средств [7–9].

Например, довольно значимые позиции отводятся им в рекомендациях Европейского общества кардиологов [9]. В ходе исследования ATP Survey было выявлено, что более 5 приступов стенокардии в неделю переносят 63% пациентов со стенокардией, а доля тех, кто испытывает 10–20 приступов, составляет 25,14% [10].

Поскольку на сегодняшний день органические нитраты являются группой, наиболее быстро устраняющей симптомы ИБС, причиной столь частого их назначения является необходимость улучшения качества жизни соответствующих пациентов.

В исследовании COURAGE (n=2287, продолжительность 4,6 года) было показано, что качественно назначенная фармакотерапия при стенокардии (в т.ч. с использованием нитратов) по позитивному влиянию на прогноз сопоставима с результатами чрескожного коронарного вмешательства. В группе пациентов, получавших медикаментозную терапию и перенесших чрескожное коронарное вмешательство (n=1149), показатели были не лучше, чем показатели в группе, получавшей только фармакотерапию (n=1138). В группе больных, получавших только медикаментозную терапию, на разных этапах лечения 57–72% пациентов принимали изосорбид-5-мононитрат (ИС-5-МН), 43–52% – антагонисты кальция, 86–89% – β-адреноблокаторы [11].

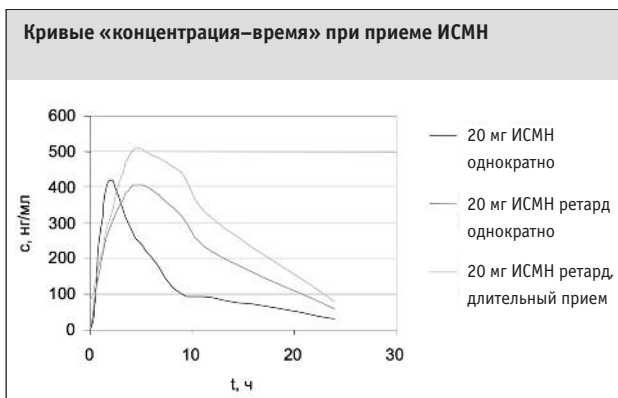
Показано, что добавление органических нитратов к получаемой фармакотерапии у пациентов с тяжелыми формами стенокардии приводит к выраженному улучшению качества жизни, а именно увеличению толерантности к физической нагрузке; пациенты получают возможность повышать свою ак-

Сведения об авторах:

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики РУДН

Романова Ольга Леонидовна – ассистент кафедры общей врачебной практики РУДН

Адрес для корреспонденции: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. РУДН



тивность в течение дня в необходимой степени, расширяются возможности самообслуживания [12].

Применение нитратов пролонгированного действия (в том числе ИС-5-МН) в качестве монотерапии возможно при плохой переносимости β -адреноблокаторов или их низкой эффективности. Кроме того, при неэффективности антагонистов кальция и/или их комбинации с β -адреноблокаторами возможна замена антагониста кальция на пролонгированный нитрат, но только в пролонгированной форме, обеспечивающей ежедневный безнитратный период для предупреждения толерантности [13].

Больные стенокардией напряжения I–II функционального класса, как правило, не нуждаются в приеме нитратов длительного действия; в этом случае достаточно эпизодического приема нитратов короткой или умеренной продолжительности действия непосредственно перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ, или с целью купирования развившегося эпизода ишемии.

Пациентам, страдающим стенокардией напряжения III–IV функционального класса необходимы препараты пролонгированного действия для обеспечения антиишемического эффекта в течение всего дня [14].

Механизм действия всех нитратов связан с тем, что они подвергаются биотрансформации в организме путем денитрирования с последующим высвобождением оксида азота (NO). Оксид азота, в свою очередь, стимулирует вазодилатацию. Нитраты расширяют в основном участки динамического стенозирования коронарных артерий, но влияют также и на нормальные коронарные сегменты. В результате вазодилатирующего действия нитраты снижают постнагрузку левого желудочка и давление

его наполнения, улучшают коронарный кровоток в субэндокардиальных отделах миокарда, наиболее чувствительных к ишемии [15].

Эффективность органических нитратов для качественного и длительного контроля эпизодов ишемии связана с целым рядом их дополнительных свойств, таких как улучшение физиологической активности эндотелиоцитов и заместительное восполнение дефицита оксида азота [2], некоторое торможение процессов атерогенеза [16], цитопротекция [17], антитромботическая активность [18].

Фармакокинетика ИС-5-МН

ИС-5-МН является наиболее активным метаболитом изосорбид-динитрата, что послужило причиной его широкого внедрения в клиническую практику [19]. После приема препарата внутрь в дозе 10 мг максимальная концентрация в крови регистрируется спустя 1 ч и достигает 191 нг/мл, период полувыведения составляет 5 ч. Биодоступность – 100%, т.е. препарат не разрушается при первом прохождении через печень [20].

Достаточно широкое применение ИС-5-МН основано наличием и целого ряда выгодных фармакокинетических и тесно связанных с ними фармакодинамических характеристик. Современные схемы лечения с применением ИС-5-МН способствуют минимизации возможных побочных эффектов (в том числе, развития толерантности и рецидива ангинозных болей), что повышает приверженность пациентов к назначенному лечению.

Как видно из рисунка, концентрация ИСМН в крови определяется длительностью терапии: регулярный прием ретардированной формы ИС-5-МН обеспечивает поддержание терапевтической концентрации в течение примерно 17 ч. При назначении ретардированной формы препарата в утренние часы пик концентрации приходится как раз на время наибольшей физической активности [20].

Особенности пролонгированной формы ИС-5-МН

Специальные ретардированные формы ИС-5-МН хорошо переносятся и улучшают течение стенокардии, что показано в исследовании Dutch Mononitrate Quality of Life (453 пациента, продолжительность 6 мес). В этой работе было установлено, что применение такой лекарственной формы ИС-5-МН в дозе 100 мг/сут однократно приводит к более выражен-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который считается медиатором релаксации. Снижает преднагрузку (за счет расширения периферических вен) и постнагрузку (за счет уменьшения ОПСС).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 90–100 %, распределяется по всему организму. C_{max} достигается в плазме через 1–1,5 ч, $T_{1/2}$ – около 5 ч, что в 8 раз выше, чем у изосорбид динитрата. Выводится почками в виде метаболитов, около 2% – в неизменном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его перераспре-

МОНОЧИНКВЕ®

МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД

Изосорбид-5-мононитрат (Берлин-Хеми/Менарини Групп, Германия)

Таблетки 40 мг №30. Капсулы ретард 50 мг №30

делению в ишемизированные области, уменьшает конечный диастолический объем левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения.

Специальная рецептура Моночинкве® ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после одноразовой суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение стенокардии, восстановительное лечение после инфаркта миокарда, лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Подробная информация о препарате – см. инструкцию по медицинскому применению.

ному улучшению функционального класса стенокардии по NYHA без увеличения частоты побочных явлений, в сравнении со средней дозой препарата (50 мг/сут однократно) [21].

В другом крупном исследовании (1350 больных) было продемонстрировано, что на терапию пролонгированным ИС-5-МН лучше отвечают пациенты со стабильной стенокардией и сопутствующей гиперхолестеринемией или сахарным диабетом, что, возможно, связано с непосредственным замещением недостатка NO [22]. Ретроспективный анализ исследования Dutch Mononitrate Quality of Life показал, что пациенты со стенокардией и сопутствующими гиперхолестеринемией и/или сахарным диабетом лучше переносили нитраты при переходе с двукратного на однократный прием в сутки пролонгированных форм, в том числе ИС-5-МН.

ИС-5-МН обладает благоприятным спектром переносимости. Однако возможны проявления лекарственно-обусловленных реакций, свойственных всем нитратам, среди которых чаще других встречается головная боль, которая, однако, может уменьшаться при продолжении лечения. При использовании любых нитратов следует контролировать артериальное давление и не назначать их совместно со средствами для улучшения эрекции (ингибиторами фосфодиэстеразы-5) в связи с риском опасных гемодинамических нарушений [23].

Прием пролонгированной формы препарата сопровождается плавным нарастанием концентрации и длительным сохранением ее на терапевтическом уровне, что, в свою очередь, снижает частоту лекарственно-обусловленных осложнений лечения [24].

Кроме того, известно, что применение нитратов чревато развитием толерантности, признаки которой могут определяться уже через 12 ч после приема первой дозы. Чтобы избежать толерантности, используют специальную лекарственную форму ИС-5-МН с замедленным высвобождением активного вещества (Моночинкве® ретард), которая обеспечивает при ежедневном приеме необходимый интервал времени (6–8 ч), достаточный для ресинтеза сульфгидрильных групп [13]. При этом профилактическая активность в отношении сердечно-сосудистых событий (приступ стенокардии, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть), в том числе в утренние часы, сохраняется [25]. Эти данные подтвердились в рандомизированном исследовании с участием больных со стабильной стенокардией на протяжении [26].

Необходимо дифференцировать толерантность от осложнения течения ИБС: ошибочная отмена нитратов может спровоцировать еще большее усугубление состояния больного (синдром «рикошета») [14].

Следует помнить, что снижению вероятности развития толерантности способствует комбинирование нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тем более что иАПФ получает большинство пациентов со стенокардией. Еще один способ избежать развития толерантности и/или улучшить действие пролонгированных мононитратов заключается в назначении препаратов, являющихся донаторами сульфгидрильных SH-групп, в частности, аминокислоты метионина (используется в комплексном лечении болезней печени) или N-ацетилцистеина (муколитическое средство) [27].

Из других комбинаций рациональным считается одновременное применение длительно действующих нитратов и β-адреноблокаторов за счет взаимного нивелирования нежелательных фармакодинамических эффектов [28].



Изосорбид-5-мононитрат

💊 таблетки 40 мг №30

💊 капсулы ретард 50 мг №30

Избавит от боли сердечной!



Заключение

Таким образом, ИС-5-МН пролонгированного высвобождения (Моночинкве® ретард) является высокоэффективным и безопасным средством лечения стабильной стенокардии, которое с успехом можно использовать в составе комбинированной терапии для более выраженного снижения частоты ангинозных приступов и повышения качества жизни пациентов.

Литература.

1. D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J.* 2000; 139: 272–281.
2. Bode-Boger S.M., Kojda G. Organic nitrates in cardiovascular disease. *Cell Mol Biol.* 2005 Sep 5; 51 (3):307–20.
3. John G.F., Cleland J., Alamgir F. et al. What is the optimal medical management of ischemic heart failure? *Prog Cardiovasc Dis.* 2001; 43: 22–7.
4. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нитраты в современной кардиологии. *Фарматека.* 2005; 6 (101):70–73.
5. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология.* 2003; 5: 9–15.
6. Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. *TIDES Investigators. Cardiovasc Drugs Ther.* 1998 Oct; 12: Suppl 3: 211–6.
7. Messerli F.H., Mancina G., Conti C.R. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2006 Dec; 27 (23):2902–3.
8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. М.: 2004; 28.
9. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
10. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract.* 2005 Feb; 22 (1): 43–50.
11. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12; 356 (15): 1503–16.
12. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). *Кардиология.* 2003; 9: 4–7.
13. Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 4; 41 (11): 2001–3.
14. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004; 972.
15. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: МИА, 2005; 1526.
16. Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw.* 1998; 9: 697–8.
17. Burlacu A., Jinga V., Gafencu A.V. et al. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death. *Cell Tissue Res.* 2001; 306: 409–16.
18. Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOS1 gene. *Circ Res.* 1999; 84: 1416–21.
19. Gori T., Parker J.D. Long-term therapy with organic nitrates: the pros and cons of nitric oxide replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4; 44 (3): 632–4.
20. Стуров Н.В., Максимкин Д.А. Применение изосорбид-5-мононитрата при ишемической болезни сердца: актуальны ли нитраты сегодня? *Трудный пациент.* 2008; 6: 5–6: 11–14.
21. Zwiderman A.H., Cleophas T.J., van der Sluijs H. et al. Comparison of 50-mg and 100 mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. *Angiology.* 1999 Dec; 50 (12): 963–9.
22. Jansen R., Niemeyer M.G., Cleophas T.J. et al. Independent determinants of the efficacy of nitrate therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Dec; 38 (12): 563–7.
23. Ishikura F., Beppu S., Hamada T. et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2516–2521.
24. Olesen J., Thomsen L.L., Iversen H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol Sci.* 1994 May; 15 (5): 149–53.
25. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 Aug; 34: Suppl 2: S21–7.
26. O'Rourke R.A. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol.* 2001 Mar; 26 (3): 189–238.
27. Muller S., Laber U., Mullenheim J. et al. Preserved endothelial function after long-term eccentric isosorbide mononitrate despite moderate nitrate tolerance. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 4; 41 (11): 1994–2000.
28. O'Rourke S.T. Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists. *Am J Pharm Educ.* 2007 Oct 15; 71 (5): 95.