

Преимущественная эффективность ретардированных форм нитратов в кардиологической практике

Н.В. Стуров¹, Б.А. Сидоренко²

¹Кафедра общей и клинической
фармакологии РУДН,

²Кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ
Учебно-научного медицинского центра МЦ
УДП РФ, Москва

Тенденция к отказу от использования пролонгированных форм мононитратов, спровоцированная появлением новых антиангинальных средств, начинает претерпевать обратное развитие, поскольку в поликлинической и госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств этих препаратов в комбинированном лечении кардиологических больных. К ним относятся следующие доказанные эффекты: качественный и длительный контроль болевых и безболевых приступов ишемии [1, 2], улучшение физиологической активности эндотелиоцитов и заместительное восполнение дефицита оксида азота [3], торможение процессов атерогенеза [4], цитопротекция [5], антитромботическая активность [6], а также реальное повышение качества жизни пациентов. Параллельно, современные схемы лечения, рационального комбинирования и лекарственные формы, обеспечивающие оптимальные фармакокинетические характеристики, способствуют минимизации возможных побочных эффектов и повышают комплаентность. Таким образом, мононитраты переживают сегодня своеобразный ренессанс.

Ретардированная форма изосорбид-5-мононитрата назначается один раз в день, причем имеется возможность существенной коррекции дозы в зависимости от состояния пациента. Биодоступность составляет 84 %, так как препарат не подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень. После приема внутрь лекарственной формы с замедленным высвобождением активного соединения максимальная концентрация в крови достигается через 5 часов, выраженный антиангинальный эффект развивается через 60–90 минут, а среднее время поддержания терапевтической концентрации составляет в среднем 17 часов [7]. Имеется прямая зависимость между концентрацией в крови, площадью под кривой «концентрация-время» и дозой принятого препарата, при этом данные параметры не имеют существенных отличий у больных лиц и здоровых добровольцев [8]. Препарат практически не связывается с белками плазмы крови (менее 4 %), метаболизируется в почках с образованием двух фармакологически неактивных глюкуронидов, которые элиминируются с мочой (98 %). Недостаточность функции печени и почек не

оказывает значимого влияния на фармакокинетику препарата [9, 10].

Эффективность мононитратов легко продемонстрировать. Помимо улучшения субъективных ощущений в виде редукции числа ангинозных приступов и повышения активности пациентов, в этом помогают нагрузочные пробы на тредмиле или велоэргометре. Однако в поликлинических условиях эти тесты провести не всегда удастся, поэтому некоторые клиницисты рекомендуют дополнительно ориентироваться на косвенный эмпирический признак: эффективная доза нитратов постепенно (через 2–3 часа) снижает систолическое артериальное давление на 15–25 мм рт. ст. при наличии исходно повышенного его уровня [11].

Столкнувшись с признаками снижения клинической эффективности мононитратов, следует провести верификацию их возможных причин. Прежде всего, требуется исключить осложнение течения основного заболевания: ошибочная отмена нитратов как неэффективных спровоцирует еще большее усугубление состояния больного, вплоть до экстренных ситуаций (синдром рикошета). Поэтому только убедившись в том, что ухудшение не связано с прогрессированием болезни, можно констатировать развитие толерантности [12].

Важнейшей особенностью современных ретардированных форм является наличие необходимого периода в 6–8 часов между утренними приемами, когда концентрация препарата в сыворотке крови минимальна или не определяется, но фармакодинамическое воздействие сохраняется. Описанное качество рассматривается как основополагающее в предупреждении развития толерантности к нитратам, так как в подобных условиях рецепторный аппарат успевает восстановиться до уровня, который обеспечит полноценное действие препарата в течение следующих суток [13]. Снижению вероятности развития подобного явления способствует комбинирование нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тем более что ИАПФ показаны большинству пациентов со всеми вариантами течения ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. Еще один способ избежать развития толерантности и/или спотенцировать действие пролонгированных мононитратов заключается в назначении препаратов, являющихся донаторами сульфгидрильных SH-групп, – аминокислоты метионина (используется в комплексном лечении болезней печени) или N-ацетилцистеина (отхаркивающее средство) [15].

Однако истощение SH-групп является наиболее значимой, но далеко не единственной причиной толерантности. Так, недавно было показано, что денитрификация органических нитратов модулируется митохондриальной альдегиддегидрогеназой, а дисфункция этого фермента (в частности, на фоне оксидантного стресса), возможно, корректируется назначением фолиевой кислоты, что и объясняет ее эффективность в описанной ситуации [16, 17].

Современные принципы назначения нитратов при ИБС таковы. При стенокардии напряжения I функционального класса препараты назначают только прерывисто, по потребности, в лекарственных формах короткого действия с целью обеспечения короткого и выраженного эффекта (буккальные таблетки, пластинки, аэрозоли нитроглицерина и изосорбид динитрата). Эти формы назначают за 5–10 минут до предполагаемой физической нагрузки, которая обычно вызывает приступ стенокардии.

При стенокардии II функционального класса нитраты тоже назначают прерывисто, перед предполагаемыми физическими нагрузками, но уже допускается использование препаратов умеренно пролонгированного действия.

При стенокардии III–IV функционального класса нитраты принимают постоянно в течение дня. С этой целью используют современные моонитраты пролонгированного действия, которые поддерживают уровень оксида азота оптимально по продолжительности в течение суток.

При стенокардии IV функционального класса требуется комбинированная терапия ретардированными моонитратами и другими антиангинальными препаратами [12].

Нитроглицерин хорошо сочетается с основными антиангинальными и антигипертензивными препаратами, с учетом их аддитивного влияния. Так, следует помнить, что нитраты в силу присущего им гипотензивного действия, особенно выраженного у лиц пожилого возраста, могут вносить большой вклад в контроль за показателями артериального давления, что снижает уровень фармакологической агрессии при лечении гипертонии. Особенно удачно пролонгированные нитраты используют в комбинированной терапии изолированной систолической гипертонии, которая довольно тяжело поддается контролю у пациентов старших возрастных групп [18].

Вследствие различных фармакодинамических точек приложения используемые комбинации антиишемических препаратов приводят к большему клинико-лабораторному эффекту, причем стабильность наступающих изменений повышает качество жизни и приверженность к назначенной терапии. Наиболее рационален совместный прием моонитратов и β -адреноблокаторов: вазодилатация наступает в условиях относительно сниженной частоты сердечных сокращений и профилактики возникновения компенсаторной тахикардии, нивелируя опасность периферической вазоконстрикции как побочного эффекта со стороны β -блокаторов [19]. Сочетание этих препаратов успешно снижает давление также и в портальной системе [20]. В отношении антагонистов кальция предпочтение при разработке комбинаций следует отдавать пульсурежающим представителям этого класса, так как дигидропиридиновые производные нередко провоцируют учащение сердечных сокращений [21].

Интересно отметить, что оксид азота стимулирует образование костной ткани и ингибирует костную резорбцию *in vitro*. Повышение прочности костной ткани отмечалось во многих исследованиях с участием нитратов, однако до последнего времени эта проблема прицельно не изучалась, несмотря на то что органические нитраты являются самыми известными и доступными донорами NO. Целью одного крупного рандомизированного исследования стало изучение влияния изосорбид-5-моонитрата на прочность костной ткани у женщин в постменопаузе. Препарат назначали в течение 12 недель в дозе 5 или 20 мг/сут. Измеряли уровень N-телопептида в моче (маркер костной резорбции) и сывороточную щелочную фосфатазу (маркер синтеза костной ткани). В ре-

зультате было получено достоверное изменение этих показателей: на фоне терапии изосорбид-5-моонитратом в дозе 5 мг/сут уровень N-телопептида снизился на 31,12 %, а щелочной фосфатазы повысился на 28,4 %. В группе, принимавшей 20 мг препарата в сутки, результаты оказались еще более убедительными: показатель маркера резорбции снизился на 42,03 %, а сывороточного маркера синтеза костной ткани – увеличился на 29,05 % [22]. Сходные результаты получены и в других исследованиях, что говорит о пользе нитратов как компонента комбинированной терапии в снижении вероятности переломов у пожилых лиц с сердечно-сосудистой патологией, что, предположительно, снижает сопутствующую заболеваемость, смертность и стоимость лечения [23].

Эффективность использования современных ретардированных моонитратов довольно хорошо изучена [24]. Ряд работ, подтверждающих имеющиеся факты в отношении пролонгированных моонитратов, проведен отечественными исследователями. Полученные при этом результаты позволяют с успехом проецировать знания об этих препаратах, которыми располагает мировая наука, на популяцию российских больных.

В исследовании по применению ретардированной формы изосорбид-5-моонитрата (Оликард 40 ретард) в поликлинических условиях были включены 33 пациента со стенокардией напряжения III функционального класса. Оценивалось влияние препарата на частоту приступов стенокардии, потребность в сублингвальной нитроглицерине, переносимость физической нагрузки на тредмиле, динамику ишемических изменений на ЭКГ при суточном мониторинге.

На фоне монотерапии стабильный антиангинальный эффект у 67 % больных был достигнут в течение 4 недель: достоверно уменьшилось число приступов стенокардии ($19,8 \pm 1,8$ до $4,1 \pm 0,3$ эпизодов) и снизилась потребность в сублингвальной нитроглицерине в неделю ($18,3 \pm 2,1$ до $4,3 \pm 0,6$ раз); качественно возросла длительность и увеличился объем переносимой нагрузки, время до появления ангинозного приступа, уменьшилась степень депрессии сегмента ST.

Курсовая терапия в итоге привела к достоверному и стабильному снижению частоты и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда. Исследование подтвердило возрастание клинической эффективности при комбинированной терапии моонитратами с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция. Одновременно было показано, что система замедленного высвобождения активного вещества позволила предотвратить развитие толерантности при длительном лечении.

Лишь у двоих больных в первые часы после приема препарата в начале лечения отмечалось кратковременное снижение артериального давления с сопутствующей кратковременной тахикардией, а на выраженную головную боль пожаловался только

Информация о препарате

ОЛИКАРД® РЕТАРД (Сотекс)

Изосорбид моонитрат

Капсулы ретард 40 мг N 20; капсулы ретард 60 мг N 20

ПОКАЗАНИЯ

Стенокардия (профилактика), постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность (комбинированная терапия).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 1 капсуле утром после завтрака.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, острый инфаркт миокарда с пониженным

давлением наполнения левого желудочка, кардиогенный шок, сосудистый коллапс, выраженная артериальная гипотония (сАД менее 90 мм рт. ст.), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, констриктивный перикардит, тампонада сердца, кровоизлияния в мозг, первичная легочная гипертензия, глаукома, беременность и кормление грудью.

Разделы: Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

один пациент. Отмена препарата никому из больных по поводу побочных реакций не потребовалась [25].

В другом исследовании в поликлинических условиях у 60 больных со стенокардией напряжения II–IV функционального класса изучалась эффективность трехмесячного применения изосорбид-5-моонитрата замедленного высвобождения (Оликард® 40 ретард), влияние его на динамику приступов стенокардии, потребление сублингвального нитроглицерина, на объем нарушений локальной сократимости как наиболее ранний маркер ишемии. Препарат оказался эффективным в монотерапии 85 % больных. Достоверно снизилось число приступов стенокардии (с $12,2 \pm 1,3$ до $1,3 \pm 0,04$ эпизодов) и потребление сублингвального нитроглицерина (с $13,7 \pm 1,8$ до $2,2 \pm 0,6$ случаев) в неделю. До приема препарата нарушения локальной сократимости левого желудочка регистрировались у всех больных, но после курса терапии подобные изменения сохранились только у 8 пациентов. Переносимость лечения оказалась хорошей, отмены терапии из-за побочных явлений не было.

Группа исследователей отметила выраженное антиишемическое действие препарата Оликард® 40 ретард у больных стенокардией II–III ФК при длительном применении, улучшение качества жизни, повышение комплаентности, хорошую переносимость, что было связано с особенностями описанных выше фармакокинетических параметров ретардированной формы [26].

Согласно усредненным данным, пролонгированный изосорбид-5-моонитрат в суточной дозе 40 мг снижает частоту приступов стенокардии на 59 %, а потребность в нитроглицерине – на 63 %. Препарат дает выраженный антиангинальный эффект у 85 % больных, приводит к повышению переносимости физической нагрузки с увеличением общего объема выполняемой работы – на 115 %. Способность моонитратов положительно влиять на дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, доказана в исследовании, где был использован метод доплерометрии плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Длительная терапия изосорбид-5-моонитратом привела к нормализации эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии, диаметр которой за 12 недель перорального приема увеличился в среднем с 4,2 до 4,6 мм, а прирост этого показателя в фазу реактивной гиперемии – на 11,1 % [27].

С целью изучения влияния моонитратов на больных ИБС с сопутствующими нарушениями углеводного обмена проведено исследование на 68 пациентах, разделенных на две группы: 32 больных, в отличие от остальных, помимо стенокардии напряжения II–III функционального класса, имели сахарный диабет II типа. Средний возраст составил $52,0 \pm 3,6$ лет, длительность заболевания ИБС – $5,5 \pm 0,6$ лет, сахарным диабетом – $7,3 \pm 0,9$ лет. Исследование длилось 8 недель, всем больным проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, изучение показателей липидного и углеводного обменов. С помощью конъюнктивной биомикроскопии с компьютерной обработкой изображения оценивалось состояние микроциркуляции. Результаты проведенного исследования показали высокую клиническую эффективность ретардированного изосорбид-5-моонитрата, равнозначную в обеих группах. Препарат не влиял на показатели углеводного и липидного обмена (метаболическая нейтральность), что в очередной раз обосновало безопасность его применения у лиц, страдающих сахарным диабетом II типа [28].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 20 больных стабильной

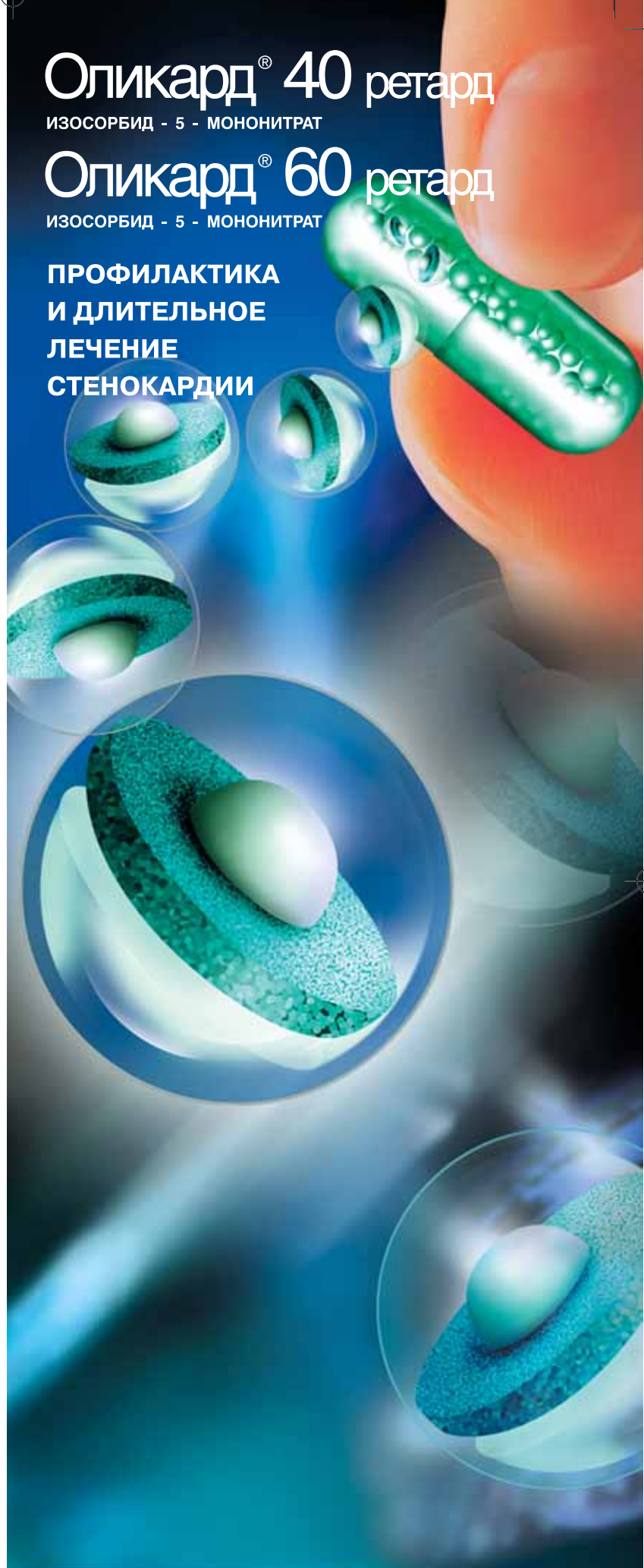
Оликард® 40 ретард

ИЗОСОРБИД - 5 - МООНИТРАТ

Оликард® 60 ретард

ИЗОСОРБИД - 5 - МООНИТРАТ

**ПРОФИЛАКТИКА
И ДЛИТЕЛЬНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ
СТЕНОКАРДИИ**



**SOLVAY
PHARMA**

стенокардией с воспроизводимой депрессией сегмента ST на ЭКГ при физической нагрузке. Лечение ретардированным изосорбид-5-мононитратом в дозе 60 мг один раз в сутки в течение недели привело к значительному снижению выраженности депрессии сегмента ST (на 38–48 % от величины в группе плацебо). Максимальное уменьшение депрессии сегмента ST наблюдалось через 4–8 часов после приема и стойко сохранялось при длительном лечении. Важно отметить, что при остаточной концентрации препарата в крови ниже 100 нг/мл через 24 часа после приема достоверного различия в толерантности к нагрузке в сравнении с плацебо не было. Отсутствие привыкания к препарату было напрямую связано с особенностями лекарственной формы изосорбид-5-мононитрата [29].

В исследовании эффективности изосорбид-5-мононитрата у больных ранней постинфарктной стенокардией было включено 20 больных острым инфарктом миокарда (у десяти больных передний, у восьми – задний и у двоих – циркулярный инфаркт) с развитием ранней постинфарктной стенокардии в возрасте от 48 до 72 лет. Диагноз устанавливался на основании клинических и лабораторных данных, анализа электрокардиограмм. При поступлении в стационар всем больным проводилась стандартная терапия острого инфаркта миокарда: тромболитическая терапия (стрептокиназой); гепаринотерапия (для больных, которым не проводился тромболитический); внутривенная инфузия нитроглицерина, ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокаторы, ИАПФ.

Ретардированный изосорбид-5-мононитрат назначали по 40 мг один раз в день утром, по необходимости дозу увеличивали до 80 мг/сут. Анализировали динамику течения заболевания, количество приступов стенокардии, сублингвального нитроглицерина за неделю. Длительность наблюдения составила 21 день (средняя величина).

Течение заболевания на фоне приема изосорбид-5-мононитрата в целом оказалось благоприятным, ни у одного больного не было зарегистрировано ухудшения состояния и учащения приступов стенокардии. Отмечалось достоверное уменьшение количества ангинозных приступов и эпизодов безболевой ишемии; все пациенты указывали на улучшение общего самочувствия (уменьшение или исчезновение одышки, снижение интенсивности загрудинных болей).

Влияние изосорбид-5-мононитрата на уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений было статистически недостоверным. Ни одному больному препарат не отменили из-за плохой переносимости. Было дополнительно продемонстрировано, что изосорбид-5-мононитрат замедленного высвобождения является эффективным средством в лечении ранней постинфарктной стенокардии [30].

Таким образом, необходимость применения ретардированных форм нитратов в современной кардиологической практике очевидна. Изучение влияния этих препаратов на организм привело к констатации наличия у этой группы множественных положительных свойств, а благодаря современной лекарственной форме многие проблемы переносимости оказались легко решаемыми и теперь не являются серьезным препятствием для клиницистов. Использование пролонгированных нитратов в схемах комбинированного лечения полезно вдвойне: такая тактика позволяет добиться выраженного клинического эффекта и сводит к минимуму лекарственно-обусловленные осложнения.

Литература

1. Моисеев В.С., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. и соавт. Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца // Кардиология. 2000. № 7. С. 85–96.

- Kelemen M.D. Angina pectoris: evaluation in the office. *Med Clin North Am.* 2006 May;90(3):391–416.
- Bode-Boger S.M., Kojda G. Organic nitrates in cardiovascular disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2005 Sep 5;51(3):307–20.
- Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 697–8.
- 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.
- Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ Res* 1999; 84: 1416–21.
- Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: руководство для врачей. СПб.: Издательство «Фолиант», 2001. 736 с.
- Niopas I., Daftisios A.C., Nikolaidis N. Evaluation of the bioequivalence and pharmacokinetics of two tablet formulations of isosorbide-5-mononitrate after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(3):182–6.
- Niopas I., Daftisios A.C., Nikolaidis N. Relative bioavailability of two isosorbide dinitrate sublingual tablet formulations administered as single doses in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 May;39(5):224–8.
- Kirsten R., Nelson K., Kirsten D. et al. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet.* 1998 Jul;35(1):9–36.
- Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева Н.П. и соавт. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм – обычных таблеток изосорбид динитрата и изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 2. С. 53–57.
- Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
- Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 4;41(11):2001–3.
- Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002 Dec;16(6):511–4.
- 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.
- Parker J.D. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest.* 2004 Feb;113(3):352–4.
- Bellisarii F.I., Gallina S., Zimarino M. et al. Mechanisms of nitrate tolerance: potential roles of folate. *Eur J Clin Invest.* 2003 Nov;33(11):933–40.
- Stokes G.S. Nitrates as adjunct hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep.* 2006 Apr;8(1):60–8.
- Gorlin R. Treatment of chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1992 Nov 27;70(17):26G–31G.
- Lin H.C., Yang Y.Y., Hou M.C. et al. Acute administration of carvedilol is more effective than propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the reduction of portal pressure in patients with viral cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):1953–8.
- Zavecz J.H., Bueno O. Pharmacologic therapy of angina pectoris. *J La State Med Soc.* 1995 May;147(5):208–10, 213–6.
- Nabhan A.F. A randomized clinical trial of the effects of isosorbide mononitrate on bone formation and resorption in post-menopausal women: a pilot study. *Hum Reprod.* 2006 May;21(5):1320–4.
- Jamal S.A., Hamilton C.J., Black D.M. et al. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a randomized controlled trial. *Trials.* 2006 Apr 26;7(1):10.
- Gotz R. The mechanism of action of organic nitrates. *Pharm Unserer Zeit.* 2003;32(1):9.
- Алексеева Н.П., Рунихина Н.К., Ластовецкая В.И. и соавт. Поликлинический опыт использования оликарда 40 ретард у больных стабильной стенокардией малых напряжений // Клиническая медицина. 2000. № 8. С. 72–74.
- Михайлузова М.П., Барт Б.Я., Куликов С.И. и др. Лечебно-профилактическое применение в амбулаторно-поликлинических условиях Оликарда-ретард у больных со стенокардией // Терапевтический архив. 1997. № 1. С. 17–20.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом // Кардиология. 2001. № 3. С. 29–31.
- Трусов В.В., Мосеев Д.С., Филимонов М.А., Укрянец Е.Н. Оликард 40 ретард в терапии ишемической болезни сердца // РКЖ. 2000. № 5. С. 25.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Реафарм, 2003. 256 с.
- Терещенко С.Н., Акимова О.С. Эффективность изосорбид-5-мононитрата (Оликарда) у больных ранней постинфарктной стенокардией // РКЖ. 2002. № 2(34). С. 36–37.