ПРИМЕНЕНИЕ НИТРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНГИНОЗНЫХ ПРИСТУПОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ – КАКИМ ПРЕПАРАТАМ СЛЕДУЕТ ОТДАТЬ ПРЕДПОЧТЕНИЕ?

Сыркин А.Л., Добровольский А.В.

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Несмотря на отсутствие до настоящего времени контролируемых проспективных исследований эффективности органических нитратов (применение нитратов при стабильной стенокардии основывается на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте), последние продолжают весьма активно применяться для профилактики и купирования ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией напряжения. Основным механизмом действия препаратов рассматриваемой группы является высвобождение молекул оксида азота, который активирует растворимую гуанилатциклазу в клетках эндотелия и тромбоцитах. В результате происходит снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция и, соответственно, расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Нитраты воздействуют преимущественно на венозную систему, благодаря чему происходит депонирование крови в венах нижних конечностей и брюшной полости, уменьшается возврат крови к сердцу (т.е. преднагрузка), снижаются ударный объем и сердечный выброс. В результате уменьшается потребность миокарда в кислороде, что и является необходимым условием для профилактики приступа стенокардии.

В качестве донаторов оксида азота использовались разнообразные химические соединения, однако в настоящее время в клинической практике продолжают активно применяться лишь три вида нитратов – нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат. Для профилактики ангинозных приступов были разработаны разнообразные лекарственные формы нитроглицерина, в т.ч. таблетированные депо-препараты для приема внутрь, накожные пластыри, мази и полимерные пластины для аппликации на слизистую оболочку полости рта. Однако особенности фармакокинетики существенно затрудняют применение рассматриваемого препарата с профилактической целью у больных стабильной стенокардией. Так, у нитроглицерина весьма велик «эффект первого прохождения через печень» (в которой разрушается до 75% препарата) и, соответственно, низкая (около 10%) биодоступность при приеме внутрь. Кроме того, для нитроглицерина характерен быстрый плазменный клиренс (период полужизни нитроглицерина в плазме крови не превышает 5 минут) [2]. Соответственно, для достижения существенного антиангинального эффекта необходимо применять высокие дозы таблетированных препаратов. Трансдермальные формы, при использовании которых

нитроглицерин попадает в системный кровоток минуя печень, позволяют обеспечить более стабильную концентрацию препарата в плазме крови, однако существенно менее удобны в практическом применении по сравнению с таблетированными формами. Соответственно, в настоящее время нитроглицерин используется преимущественно как средство для купирования приступов стенокардии, а для пероральной профилактической терапии у больных стабильной стенокардией используются изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат.

Особенности фармакокинетики обоих препаратов хорошо изучены. Так, изосорбид динитрат имеет достаточно продолжительный период полужизни в плазме крови (около 1 часа). Системная биодоступность при приеме внутрь невысока и составляет примерно 20-30%. Изосорбид динитрат характеризуется высокой липофильностью и хорошо всасывается через слизистые оболочки, что позволило создать широко распространенные аэрозольные формы изосорбид динитрата [3], а также рекомендовать для купирования приступов стенокардии его приема под язык (в последнем случае эффект развивается медленнее, однако продолжается дольше, чем при приеме нитроглицерина). В печени изосорбид динитрат превращается в 2 активных метаболита: изосорбид 2-мононитрат и изосорбид 5-мононитрат, период полужизни которых составляет, соответственно, 2,5 и 4-6 часов [2, 4-6]. Длительность антиангинального действия стандартных таблетированных форм изосорбид динитрата варьирует от 2 до 6 часов, что делает необходимым прием препарата несколько раз в сутки для достижения удовлетворительного профилактического эффекта. Действие ретардированных форм изосорбид динитрата продолжается 10-14 часов, благодаря чему рассматриваемые лекарственные формы назначаются 2 раза в сутки.

Для изосорбид 5-мононитрата характерны существенно более длительный период полувыведения (до 4-6 часов) и полная (100%) биодоступность при приеме внутрь. В то же время, благодаря высокой гидрофильности, рассматриваемый препарат плохо всасывается при сублингвальном и накожном применении и, соответственно, не может использоваться для купирования приступов стенокардии. Биодоступность изосорбид 5-мононитрата не зависит от особенностей диеты (калорийность, высокое или низкое содержание жиров) и времени приема пищи. (Следует отметить, что у изо-

сорбид динитрата отмечаются достаточно существенные изменения биодоступности в зависимости от диеты) [7, 8].

Изосорбид 5-мононитрат (Моносан) характеризуется также простой линейной фармакокинетикой, небольшим объемом распределения (0,62 л/кг) и относительно невысоким системным клиренсом (115-127 мл/мин). Инактивация происходит в печени путем денитратации до изосорбида или посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и образования неактивного 2-глюкуронида. В неизменном виде из организма выводится менее 1,5 % препарата. [4,6]. Фармакокинетика изосорбид 5-мононитрата не изменяется у лиц пожилого и старческого возраста [9], а также у больных с хронической почечной и печеночной недостаточностью [4, 10].

В числе фармакодинамических особенностей изосорбид 5-мононитрата следует отметить быстрое начало (уже через 30 минут после приема) и значительную продолжительность фармакологического действия. Антиангинальный эффект обычных таблетированных препаратов продолжается 2-6 часов (по некоторым данным – до 12 часов), что позволяет назначать их 2 раза в сутки. Следует отметить, что получившие широкое распространение таблетированные формы изосорбид 5-мононитрата с замедленным высвобождением по сравнению со стандартными лекарственными формами характеризуются более поздней (примерно через 3 часа после приема внутрь) [11] и более низкой пиковой концентрацией в плазме крови [12], и несколько меньшей биодоступностью (81-87%) [13]. Препараты изосорбид 5-мононитрата с замедленным высвобождением действуют на протяжении 12-17 часов, что делает возможным их прием 1 раз в сутки [14]. Однако в этом случае труднее титровать дозу препарата и выше вероятность развития привыкания, особенно при применении пролонгированной формы изосорбид 5-мононитрата в высоких дозах (60-100 мг 1 раз в сутки) [15].

У изосорбид 5-мононитрата отсутствуют, как правило, клинически значимые гемодинамические побочные эффекты (т.е., не развиваются артериальная гипотония и рефлекторная тахикардия) [16,17]. Наиболее частым нежелательным действием является головная боль [16]. Этот эффект отмечается реже, чем при использовании изосорбид динитрата [18], является дозозависимым и исчезает при длительном применении изосорбид 5-мононитрата [11].

Сопоставляя клиническую эффективность изосорбид динитрата и изосорбид 5-мононитрата, следует отметить, что в большинстве проведенных исследований была продемонстрирована высокая (по сравнению с плацебо) и сопоставимая эффективность обоих органических нитратов как в плане уменьшения явлений преходящей стресс-индуцированной ишемии миокарда в условиях нагрузочных тестов (уменьшение депрес-

сии конечной части желудочкового комплекса, увеличение толерантности к нагрузкам) [19, 20], так и для профилактики ангинозных приступов в условиях обычной жизни [21-24]. В то же время, имеются указания, что изосорбид 5-мононитрат в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам у больных стабильной стенокардией (по данным тредмил-теста), чем изосорбид динитрат [25, 26]. По данным относительно небольшого (200 пациентов) рандомизированного многоцентрового исследования изосорбид 5-мононитрат в дозе 20 мг 2 раза в сутки достоверно более эффективен, чем изосорбид динитрат в дозе 20 мг 2 или 3 раза в сутки, в плане профилактики ангинозных приступов у амбулаторных больных стабильной стенокардией напряжения (оценивалась частота приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов) [27]. Сходные результаты о более высокой эффективности изосорбид 5-мононитрата при стабильной стенокардии были получены и другими авторами [18].

Весьма важной является проблема профилактики толерантности к нитратам. Для предотвращения развития последней при назначении изосорбид динитрата 3 раза в сутки интервал между первой и последней дозами не должен превышать 10 часов, а таблетированные формы предпочтительно назначать 2 раза в сутки - утром и днем. При лечении изосорбид 5-мононитратом в целом ряде случаев достаточно однократного приема в утренние часы для профилактики приступов стенокардии в периоде активности, а ночной перерыв оказывается достаточным для восстановления чувствительности эндотелия к нитратам. По мнению ряда авторов, при регулярном приеме изосорбид 5-мононитрата (в отличие от изосорбид динитрата) толерантность не возникает или формируется в существенно меньшей степени [21, 25]. При применении изосорбид 5-мононитрата 1 раз в сутки не возникает феномен отдачи (учащение ангинозных приступов в ночное время после прекращения действия нитратов, принятых днем) [21, 28].

Известно, что при стабильной стенокардии существует определенный циркадный ритм, согласно которому частота возникновения ишемических явлений может быть больше в ночные часы и утром вскоре после пробуждения. У пациентов с высоким риском коронарных событий с целью профилактики преходящей ишемии эффективным является назначение изосорбид 5-мононитрата 2 раза в сутки (утром и поздно вечером). При этом принятый рано утром препарат, благодаря быстрому действию, защищает пациента в момент начала физической активности после пробуждения [14], а прием препарата в вечерние часы позволяет предотвратить ночные приступы стенокардии [22]. Вместе с тем, даже при приеме изосорбид 5-мононитрата однократно в утренние часы также отмечается его благоприятное влияние на циркадный ритм ишемических событий [29]

Наконец, проведенные фармакоэкономические исследования показали, что для достижения одинакового клинического эффекта во многих случаях требуются меньшие дозы изосорбид 5-моонитрата, чем изосорбид динитрата [23]. Указывается также, что затраты на лечение с использованием пролонгированных форм изосорбид 5-моонитрата составляют на 28%

меньше, чем при применении изосорбид динитрата [30].

Приведенный выше обзор данных литературы позволяет сделать вывод, что для профилактики приступов стенокардии у больных стабильной стенокардией напряжения применение изосорбид 5-моонитрата (Моносана) является оптимальным.

Литература

1. Лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Европейского общества кардиологов//Eur. Heart. J. 1997; 18: 394-431.
2. Hutt V. Theodor R. Pabst G. and oth. Bioavailability and pharmacokinetics of a new isosorbide dinitrate spray preparation in healthy volunteers//Arzneimittelforschung 1993; 43; № 8: 842-6
3. Abshagen U.W. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate// Am. J. Cardiol. 1992; 70; №17: 61G-66G.
4. Thadani U. Whitsett T. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates// Clin. Pharmacokinet. 1988;15; №1: 32-43.
5. Chasseaud L.F. Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics// Cardiology. 1987; 74; Suppl 1: 6-11
6. Sata H. Inoue K. Nii T. Kuroda T. Influence of diet on the single-dose pharmacokinetics of isosorbide 5-mononitrate and sustained-release isosorbide dinitrate//Biol. Pharm. Bull. 1997; 20; №10: 1111-5.
7. Stockis A. De Bruyn S. Deroubaix X. and oth. Pharmacokinetic profile of a new controlled-release isosorbide-5-mononitrate 60 mg scored tablet (Monoket Multitab)// Eur. J. Pharm. Biopharm. 2002; 53; №1: 49-56.
8. Evers J. Bonn R. Boertz A. and oth. Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate, isosorbide-2-nitrate and isosorbide-5-nitrate in renal insufficiency after repeated oral dosage//Klin. Wochenschr. 1989; 67: 342-8.
9. Gandini R. Cunietti E. Assereto R. et al. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate in a new sustained release oral form in comparison with a conventional formulation// Arzneimittelforschung. 1987; 37; №7: 836-9.
10. Heidemann R. Gracien E. Menke G. Rietbrock N. Bioverfügbarkeit von retardierten und nicht-retardierten Isosorbid-5-nitrat-Präparaten.Dtsch Med Wochenschr 1987; 112; №18: 719-22.
11. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate// J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999; 34; Suppl 2: S21-7.
12. Thadani, U. Anti-anginal and anti-ischemic efficacy of conventional and slow release formulations of isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris.Z Kardiol 1985; 74; Suppl 4: 21-4.
13. van Hasselt M. Weis, M. Haase W. Treatment of coronary heart disease with isosorbide mononitrate ('Elantan' 20)// Curr. Med. Res. Opin. 1984; 9; №2: 107-12.
14. Mitrovic V. Gessner C. Hain P. and oth. Hemodynamic, anti-ischemic, and neurohumoral effects of slow-release isosorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease after short- and long-term therapy//Clin. Cardiol. 1991; 14; №3: 209-18.
15. Seabra Gomes R. Aleixo A.M. Adao M. and oth. Comparison of the effects of a controlled-release formulation of isosorbide-5-mononitrate and conventional isosorbide dinitrate on exercise performance in men with stable angina pectoris// Am. J. Cardiol. 1990; 65; №20: 1308-12.
16. Hennig L. Andresen D. Hennig A. and oth. Comparison of the effect of isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate in a slow-release form on exercise-induced myocardial ischemia// J. Clin. Pharmacol. 1991; 31; №7: 636-40.
27. Lagioia R. Scrutinio D. Mangini S.G. et al. Efficacia e durata d'azione dell'isosorbide-5-mononitrate nel trattamento dell'angina da sforzo stabile. Confronto con l'isosorbide dinitrate a cessione ritardata//G. Ital. Cardiol. 1985; 15; №3: 299-306.
18. Prakash A. Markham A. Long-acting isosorbide mononitrate. Drugs 1999; 57; №1: 93-9.
19. Herrmann H. Kuhl A. Maier-Lenz H. Der Einfluss des Dosierungszeitpunktes von Isosorbidmononitrat auf objektive und subjektive Parameter der Angina pectoris// Arzneimittelforschung. 1988; 38; №5: 694-8.
20. Лупанов А.В., Алексеева И.А., Васильева Н.Н. и др. Сравнительное изучение изосорбида ди- и моонитратов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом// Клин. Мед. 2000; 78; №9: 52-5.
21. Панченко Е.П., Лагута П.С., Добровольский А.Б., Карпов Ю.А. Влияние 2-недельной терапии изосорбида 5-моонитратом на толерантность к физической нагрузке и частоту приступов стенокардии у больных со стабильной стенокардией//Кардиология., 1997; 12: 10-14.
22. Parker J.O. Controlled release isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris: a comparison with standard formulation isosorbide dinitrate. Can J Cardiol 1991; 7; № 3: 125-30.
23. Neuhaus R. Johnen R. Vydra L. Solbach C. Comparative clinical trial of isosorbide 5-mononitrate and sustained-release isosorbide dinitrate in ischaemic heart disease// Pharmatherapeutica. 1986; 4; №8: 486-95.
24. Bidoggia H. Isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate retard in the treatment of coronary heart disease: a multi-centre study// Curr. Med. Res. Opin. 1987; 10; №9: 601-11.
25. Gunasekara N.S. Noble S. Isosorbide 5-mononitrate: a review of a sustained-release formulation (Imdur) in stable angina pectoris// Drugs. 1999; 57; №2: 261-77.
26. Ganzinger U. Influence of isosorbide-5-mononitrate on the circadian rhythm of angina pectoris//Arzneimittelforschung. 1992; 42; №3:307-10.
27. Larrat E.P. Cost-effectiveness study of nitrate therapy using a decision analysis methodology//Hosp. Formul. 1994; 29; №4: 277-8, 280, 283-4 passim.

Поступила 17/01-2005