

ствие аортального порока или АГ, так как отсутствие систолы предсердия при нарушениях диастолы может привести к быстрому развитию синдрома малого сердечного выброса.

ЭИК также имеет преимущества перед МК у больных с длительно существующей ФП (более полугода). В случаях плановой ЭИК длительно существующей ФП следует проводить предварительную подготовку в течение недели в/в введением Кормагнесина в 200 мл 5 % глюкозы из расчета 10 г в сутки и 2 мл дигоксина (для контроля частоты желудочковых сокращений не более 80 уд/мин).

Накопленный клинический опыт лечения длительно существующей ФП постулирует необходимость проведения антикоагулянтной терапии для профилактики нормализационной тромбоэмболии. В настоящее время четко определены показания для антикоагулянтной терапии при лечении ФП:

- возраст старше 65 лет;
- длительность пароксизма ФП более 48 часов;
- ревматические митральные пороки;
- наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения;
- наличие сахарного диабета;
- ХСН 2 степени;
- АГ с признаками СН.

При назначении оральных антикоагулянтов (в частности, Варфарина) необходимо поддерживать международное нормализованное отношение на уровне 2,5–3,0. Пациентам моложе 60 лет с идиопатическими ФП в качестве первичной профилактики тромбоэмболических осложнений достаточно рекомендовать аспирин (желательно Кардиомагнил) в дозе 325 мг в сутки.

Несмотря на эффективность восстановления синусового ритма, его сохранение не гарантировано ни после ЭИК, ни после МК, тем более при существовании этиологического фактора. С целью поддержания синусового ритма после его восстановления следует назначать блокаторы АВ-проводения и препараты IA класса либо монотерапию препаратами IC класса. С целью предупреждения рецидивов ФП показано применение амиодарона 200–400 мг, пропафенона 450–600 мг, сочетания β-адреноблокаторов с этацизином и аллапинином (25 мг 2–4 раза в день).

Таким образом, восстановление синусового ритма при ФП необходимо для поддержания эффективной насосной деятельности сердца с целью предупреждения развития ХСН и тромбоэмболических осложнений. Методика восстановления ритма (МК или ЭИК) и профилактика пароксизмов ФП решается в каждом конкретном случае индивидуально в зависимости от этиологии и выраженности гемодинамических расстройств.

Литература

1. Аритмии сердца Механизмы, диагностика, лечение. Т. 1. М.: Медицина, 1996.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2005. С. 1–28.
3. Джанашия П.Х., Шогенов З.С. Основные причины и принципы лечения фибрилляции предсердий // Медицинский вестник. 2005. № 26 (333). С. 34–15.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., 2002. С. 523–529.
5. Томов Л., Томов И.Л. Нарушения ритма сердца. Клиническая картина и лечение. София, 1976. С. 62–81.

Применение нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль изосорбида мононитрата

С.Р. Гиляревский

Кафедра клинической фармакологии РМАПО, Москва

Нитраты используются в медицине более 100 лет, с тех пор как в 1879 г. W. Murrell сообщил об эффективности применения 1 % раствора нитроглицерина для купирования и предупреждения приступов стенокардии [1, 2], но проблемы безопасности и эффективности их использования при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) продолжают дискутироваться [3]. Несмотря на широкое использование нитратов для лечения больных с ИБС, не так много доказательств, на которых основывается практика их применения [4, 5].

Место изосорбида мононитрата (5-ИСМН) среди органических нитратов

Нитраты – эндотелий-независимые вазодилаторы, положительные эффекты которых определяются как снижением потребности миокарда в кислороде, так и улучшением перфузии миокарда [6, 7]. Применение нитратов за счет уменьшения преднагрузки приводит к уменьшению объема ЛЖ и снижению АД. Эти изменения в основном и обуславливают уменьшение потребности миокарда в кислороде. Снижение давления в аорте может быть также вызвано увеличением растяжимости крупных артерий. При стабильной стенокардии применение нитратов сопровождается антитромботическим и антиагрегантным действием [8]. Нитраты расширяют крупные эпикардальные коронарные артерии и коллатеральные сосуды [7].

Наиболее часто среди органических нитратов используются нитроглицерин (глицерил тринитрат), изосорбид динитрат (ИСДН) и изосорбид-5-мононитрат (5-ИСМН). Эти препараты выпускаются в виде разных лекарственных форм [9].

После приема ИСДН и нитроглицерина отмечается высокий «метаболизм первого прохождения через печень» [10]. Для нитроглицерина период полужизни в плазме составляет от 1 до 4 минут, для ИСДН – около 40 минут [11, 12]. Основные метаболиты ИСДН – изосорбид-2-мононитрат и 5-ИСМН – обладают биологической активностью, время их полужизни в плазме составляет 2 и 4 часа соответственно [12]; 5-ИСМН не имеет «метаболизма первого прохождения через печень» и обладает высокой биодоступностью [9].

Применение ИСМН при лечении стабильной стенокардии

В последнем варианте рекомендаций по лечению хронической стабильной стенокардии приме-

нение длительно действующих нитратов рассматривается в разделе медикаментозной терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов и/или ишемии миокарда [13].

Прием длительно действующих нитратов в виде монотерапии рекомендуется для уменьшения выраженности стенокардии и/или ишемии миокарда в случае плохой переносимости β -блокаторов или их низкой эффективности (рекомендация класса I; уровень доказательности C). Кроме того, если применение антагонистов кальция в виде монотерапии или в сочетании с β -блокаторами недостаточно эффективно, рекомендуется заменять антагонисты кальция длительно действующими нитратами (рекомендация класса IIa; уровень доказательности C).

Оправданным считается использование комбинации длительно действующих нитратов и β -блокаторов. Нежелательное повышение симпатического тонуса и рефлекторная тахикардия на фоне применения нитратов уменьшается при комбинации их с β -блокаторами. Возможное увеличение объемов ЛЖ, конечного диастолического давления ЛЖ и напряжения его стенки на фоне урежения ритма при терапии β -блокаторами предотвращается за счет одновременного использования нитратов.

По данным недавно выполненного исследования Euro Heart Survey [14], наиболее часто в реальной клинической практике при лечении стабильной стенокардии кардиологи используют сочетание β -блокаторов и длительно действующих нитратов. Так, β -блокаторы и нитраты применялись в такой ситуации в 67 % и 61 % случаев. Несмотря на существующие клинические рекомендации, частота применения антагонистов кальция была только 27 %.

У больных со стабильной стенокардией напряжения нитраты улучшают переносимость физических нагрузок, увеличивают период до развития приступа стенокардии и снижения сегмента ST при выполнении теста с нагрузкой на тредмиле. При комбинации нитратов с β -блокаторами или антагонистами кальция отмечается усиление антиишемического действия [15, 16].

Для профилактики приступов стенокардии используются длительно действующие нитро-препараты – изосорбида динитрат, 5-ИСМН, трансдермальные пластыри с нитроглицерином или мазь с нитроглицерином.

В исследовании SNAPE (Study to assess the efficacy and safety of Nicorandil compared with isosorbide mononitrate for the treatment of Angina Pectoris in Elderly patients with stable coronary heart disease) применение 5-ИСМН у пожилых больных оказалось более эффективным для уменьшения частоты приступов стенокардии по сравнению с никорандилом – активатором калиевых каналов [17]. В то же время прием амлодипина (по 5–10 мг/сут) по сравнению с 5-ИСМН (по 25–50 мг/сут) у пожилых больных со стабильной стенокардией сопровождался статистически значимо более выраженным увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста (112,2 и 32,2 соответственно; $p = 0,016$) [18].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 151 больного со стабильной стенокардией напряжения, было показано, что уже через час после приема 5-ИСМН по 60 и 120 мг отмечается статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок [19].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, включавшем 20 больных со стенокардией напряжения и воспроизводимым снижением сегмента ST во время нагрузочного теста, сравнивали эф-

фективность применения изосорбида динитрата с медленным высвобождением (5-ИСДН-МВ) по 120 мг один раз в день и 5-ИСМН по 20 мг два раза в день [20]. Через 6 и 10 часов после приема первой дозы 5-ИСДН-МВ, через 6 часов после приема первой и 4 часа после приема второй дозы 5-ИСМН отмечалось статистически значимое менее выраженное снижение сегмента ST. Антиишемический эффект сохранялся через 24 часа после приема 5-ИСДН-МВ и через 18 часов после приема второй дозы 5-ИСМН ($p < 0,05$). Таким образом, была показана одинаковая эффективность применения 5-ИСМН по 20 мг два раза в день и ИСДН по 120 мг один раз в день [20]. Считается, что при стабильной стенокардии 5-ИСМН-МВ следует принимать один раз в день, поскольку прием препарата с 12-часовыми интервалами сопровождается развитием толерантности [21].

На фоне применения 5-ИСМН у больных со стабильной стенокардией отмечалось улучшение показателей variability ритма сердца [22].

Использование 5-ИСМН по сравнению с ИСДН и пластырем с нитроглицерином при лечении стабильной стенокардии было более экономически эффективным за счет уменьшения расходов на подбор дозы препарата и меньшей частоты развития толерантности [23].

Применение 5-ИСМН при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда

В современных рекомендациях по лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST применение нитратов рассматривается как рекомендация класса I, имеющая уровень доказательности C [24, 25]. Доказательная основа применения нитратов при нестабильной стенокардии невелика. Большинство выполненных исследований включало небольшое число больных, не было ни рандомизированными, ни плацебо-контролируемыми [26–28]. В единственном РКИ, которое сравнивало эффективность применения нитратов и дилтиазема при нестабильной стенокардии, не было выявлено преимуществ применения глицерил тринитрата [29].

Назначение нитратов для устранения ишемии и ее последствий обычно начинается с применения сублингвально таблеток или спрея с нитроглицерином, а затем применение нитратов продолжается в виде внутривенного капельного введения. Прием длительно действующих нитратов, включая 5-ИСМН, – альтернативный подход к использованию этой группы препаратов [25]. При анализе реальной клинической практики лечения нестабильной стенокардии было установлено, что 85 % больных во время пребывания в стационаре получали нитраты чаще, чем β -блокаторы (50 % больных) и антагонисты кальция (53 % больных) [30].

По мнению отдельных авторов, при лечении нестабильной стенокардии в начале терапии необходимо использование более высоких доз нитратов по сравнению со стандартными [31]. Возможность развития толерантности к нитратам зависит от дозы и обычно развивается при длительном применении в течение более 24 часов. Показано, что внезапное прекращение введения нитроглицерина сопровождается усилением ишемических изменений на ЭКГ [32], поэтому снижение дозы в/в вводимых нитратов при нестабильной стенокардии должно быть постепенным. Таким образом, рекомендации по применению нитратов при нестабильной стенокардии основаны на патофизиологических данных и результатах неконтролируемых клинических исследований [25].

Мета-анализ 10 исследований эффективности раннего в/в применения нитратов при ОИМ вклю-

чал данные о 2041 больном, выявил снижение смертности на 35 % [33]. Каждое из исследований, включенных в мета-анализ, было небольшим. В целом среди всех больных отмечалось 329 смертельных исходов. Хотя эффективность применения нитратов оказалась высоко статистически значимой, доверительные интервалы были широкими.

Данные двух крупных РКИ эффективности использования нитратов в течение месяца после ОИМ, включавших около 80 тыс. больных, – ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [34] и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3) [35] – не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений. Считается, что отрицательные результаты этих исследований, касающиеся эффективности применения нитратов, могли быть отчасти обусловлены частым открытым использованием нитратов в «контрольных» группах ISIS-4 и GISSI-3 в 62 и 57 % случаев соответственно как до госпитализации, так и во время пребывания в стационаре [25, 36]. Считается, что по этой причине результаты этих исследований эффективности применения нитратов при ОИМ вообще нельзя интерпретировать [37]. Различия между результатами мета-анализа и этими двумя РКИ могли быть обусловлены и изменившейся практикой лечения ОИМ. Так, в отличие от исследований, включенных в мета-анализ, в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 эффективность применения нитратов оценивалась на фоне другой активной терапии: более 4/5 больных в обоих исследованиях принимали аспирин, у 1/3 больных в исследовании GISSI-3 и у 2/3 больных в исследовании ISIS-4 применялась тромболитическая терапия, применение β -блокаторов в/в в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 осуществлялось у 10 и 30 % больных соответственно. Наконец, в ранних исследованиях, включенных в мета-анализ, использовалось в/в введение нитратов, в то время как в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 через 24 часа после ОИМ переходили на прием таблетированных препаратов [34, 35]. Тем не менее, применение нитратов при ОИМ не рассматривается как стандартная практика лечения у всех больных и рассматривается как рекомендация IIb класса [38].

В 1999 г. Nakamura Y. et al. [39] для установления взаимосвязи между терапией препаратами разных классов и смертностью от заболеваний сердца выполнили анализ данных о 1042 больных, включенных в исследование MSMI (Multicenter Study of Myocardial Ischemia), и о 1779 больных, включенных в исследование MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial) [40–42]. При использовании регрессионной модели пропорционального риска Кокса было показано, что применение нитратов статистически значимо увеличивает риск смерти после острых коронарных заболеваний (для больных, включенных в исследование MSMI, отношение риска составило 3,78 при 95 % ДИ от 1,36 до 10,47; $p = 0,011$; а для включенных в исследование MDPIT – 1,61 при 95 % ДИ от 1,08 до 2,38; $p = 0,019$). Однако полученные при этом анализе данные не могут служить доказательством отрицательного влияния нитратов на выживаемость больных с ИБС. Назначение нитратов до включения в эти исследования и в ходе его выполнения осуществлялось лечащим врачом по собственному усмотрению. Вероятно, нитраты назначались больным с более тяжелым течением ИБС, что определяло наличие взаимосвязи между применением нитратов и неблагоприятным исходом. Так что назначение нитратов, скорее всего, могло быть просто маркером более выраженной ИБС, а не причиной смертельного исхода.

В каких же ситуациях применение нитратов показано при ОИМ? Во-первых, в тех случаях, когда применение наркотических анальгетиков не купирует болевой синдром. Во-вторых, если при наличии признаков сердечной недостаточности применение фуросемида по 20–40 мг оказывается неэффективным (в случаях, если нет гипотонии). В-третьих, если сохраняются приступы стенокардии, применение нитратов при ОИМ считается обоснованным [38].

В исследовании TIMI 4 (Thrombolysis In Myocardial Infarction (phase 4) [43] – одном из крупных исследований, включавших больных с ОИМ, наличие стенокардии до развития ОИМ сопровождалось снижением частоты развития комбинированного показателя больничной смертности, выраженной застойной сердечной недостаточности или шока с 12 % у больных без предынфарктной стенокардии до 4 % при ее наличии. Как и ожидалось, частота использования антиангинальных препаратов была выше среди больных, имевших стенокардию. В частности, нитраты применялись у 34 % больных со стенокардией и 14 % без стенокардии. Отдельные авторы высказывают предположение о том, что предшествующий ОИМ прием нитратов мог оказывать кардиопротективное действие [44]. Подобные закономерности в последующем выявлялись при исследовании пожилых больных с ОИМ [45]. В экспериментальном исследовании на животных было показано, что однократное применение нитратов за один, 24 или 72 часа до развития ОИМ оказывает защитное действие на миокард в период последующей 30-минутной окклюзии коронарной артерии и во время реперфузии [46].

Применение 5-ИСМН для уменьшения ремоделирования сердца после острого инфаркта миокарда

В исследованиях на животных и на человеке была показана эффективность применения нитратов для уменьшения ремоделирования ЛЖ после инфаркта миокарда и улучшения функции ЛЖ [47–49]. Тем не менее, как указывалось выше, результаты двух крупных РКИ – ISIS-4 [34] и GISSI-3 [35] – не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений при использовании нитратов в течение месяца после ОИМ.

Дополнительный анализ данных результатов исследования GISSI-3 показал, что наиболее выраженное снижение общей смертности и комбинированного показателя смертности и развития выраженной дисфункции ЛЖ отмечалось при одновременном применении ингибитора АПФ и длительно действующего нитрата [35, 50]. Эти положительные эффекты могли быть обусловлены как положительным влиянием самих нитратов на ремоделирование ЛЖ [49], так и их взаимодействием с ингибиторами АПФ [51]. Данные о дополнительных преимуществах комбинированного применения ингибиторов АПФ и нитратов были получены в исследованиях, включавших здоровых добровольцев [51], больных с ИБС [52] и ХСН [53].

Эти данные и послужили предпосылками к проведению двойного слепого рандомизированного клинического исследования DRAMI (Delapril Remodeling After Acute Myocardial Infarction) [54], включавшего 177 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

В течение первых 36 часов от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы применения комбинации ингибиторов АПФ делаприла или лизиноприла и 5-ИСМН (ИАПФ + 5-ИСМН) или комбинации этих же ингибиторов АПФ и плацебо (ИАПФ + плацебо). Продолжительность исследования составила три месяца. В группе ИАПФ +

5-ИСМН и группе ИАПФ + плацебо отмечены изменения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ (на $4,2 \pm 4,4$ и $17,4 \pm 5,0$ мл соответственно; $p = 0,0439$ при сравнении двух групп), конечно-систолического объема ЛЖ ($5,5 \pm 2,9$ и $7,5 \pm 3,9$ мл соответственно; $p = 0,0052$ при сравнении двух групп) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($6,7 \pm 1,2$ и $1,9 \pm 1,3$ % соответственно; $p = 0,0119$ при сравнении двух групп). Показатель общей смертности в течение трёх месяцев статистически значимо не различался между группами ИАПФ + 5-ИСМН и ИАПФ + плацебо (9,2 % и 11,1 % соответственно). Таким образом, было показано, что добавление 5-ИСМН к ингибиторам АПФ при ОИМ уже через три месяца лечения статистически значимо уменьшает ремоделирование ЛЖ [54].

Эффективность применения 5-ИСМН в дополнение к стандартной терапии, включавшей ингибитор АПФ рамиприл, изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ, включавшем 92 больных через 2–10 суток после ОИМ с признаками дисфункции ЛЖ по данным клинического или эхокардиографического исследования [55]. В группу приема 5-ИСМН по 60 мг/сут были распределены 47 больных, в группу плацебо – 45 больных. Продолжительность наблюдения составила 11 месяцев. В группе 5-ИСМН отмечено статистически значимое снижение концентрации предсердного натрийуретического пептида (в среднем на 20 ммоль/л при 95 % ДИ от 7,7 до 32,3; $p = 0,002$), в то время как в группе плацебо изменения уровня этого гормона уменьшились статистически незначимо (в среднем на 4,9 ммоль/л при 95 % ДИ от 4,9 до 14,6; $p = 0,31$ и $p = 0,041$ при сравнении двух групп). В подгруппе, включавшей 32 больных с ФВ ЛЖ не более 40 %, применение 5-ИСМН по сравнению с плацебо приводило к статистически значимо менее выраженному увеличению индекса КДО ЛЖ ($p = 0,047$ при сравнении двух групп). Доля больных, применявших диуретики, статистически значимо уменьшилась в группе 5-ИСМН и не изменилась в группе плацебо ($p = 0,048$ при сравнении двух групп). Таким образом, это исследование также подтвердило гипотезу о положительном влиянии комбинированной терапии ингибитором АПФ и 5-ИСМН на ремоделирование ЛЖ после ОИМ.

По мнению N. Sharp, хотя в/в введение нитроглицерина может использоваться в качестве стандартной тактики лечения ОИМ в течение первых 24 часов, применение нитратов после этого периода не показано всем больным, но только по специальным показаниям – при сохранении ишемии миокарда, артериальной гипертензии или сердечной недостаточности [56].

В исследовании NICE (Nitrates in Congestive Heart Failure), включавшем 136 больных с ХСН II–III функционального класса (по классификации NYHA), добавление 5-ИСМН (по 50 мг один раз в день) по сравнению с плацебо к стандартной терапии каптоприлом через 24 недели статистически значимо увеличивало переносимость физических нагрузок и замедляло прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ в подгруппе с исходной ФВ ЛЖ от 31 до 40 % ($p = 0,035$) [57].

Применение 5-ИСМН при стенокардии у больных с ХСН

Применение 5-ИСМН целесообразно при наличии стенокардии у больных с ХСН [58]. Использование β -блокаторов и нитратов считается наиболее обоснованным в этой ситуации, поскольку препараты обеих групп могут уменьшать выраженность стенокардии и оказывают положительные гемодинамические и клинические эффекты

при систолической дисфункции ЛЖ [59–63]. Использование нитратов для предупреждения стенокардии у больных с ХСН оправдано также тем, что прием антагонистов кальция (даже препаратов с медленным высвобождением и избирательным действием на сосуды) приводит к увеличению риска смерти и усиления ХСН при наличии систолической дисфункции ЛЖ [64–67].

В небольшом плацебо-контролируемом РКИ было показано, что применение ингибиторов АПФ в комбинации с большими дозами нитратов при слабо и умеренно выраженной ХСН приводит к статистически значимому улучшению переносимости физических нагрузок, размеров и функции ЛЖ [53].

Применение 5-ИСМН при лечении отека легких

С начала 1960-х гг. в/в применение петлевых диуретиков считается основой лечения кардиогенного отека легких [68]. В последующем стали появляться сообщения об эффективности использования нитратов для купирования этого неотложного состояния [69, 70]. В небольшом РКИ, включавшем 110 больных с признаками отека легких, было показано, что повторное в/в болюсное введение ИСДН после в/в введения низких доз фуросемида более эффективно для лечения выраженного отека легких по сравнению с применением высокой дозы фуросемида и низкой дозы ИСДН [71]. В другом исследовании была установлена более высокая эффективность повторного в/в болюсного введения ИСДН по сравнению с применением искусственной вентиляции легких под повышенным давлением в комбинации со стандартным лечением выраженного отека легких [72].

После в/в введения ИСДН начинает действовать быстро с максимумом сосудорасширяющего действия через 5 минут, но имеет короткий период полувыведения – 0,6 часа [73–75], что требует частых повторных введений препарата. Поскольку 5-ИСМН имеет больший период полувыведения (5,1 часа), применение его в виде болюсного в/в введения считается более обоснованным при лечении острого отека легких [68]. Введение 5-ИСМН при острой левожелудочковой недостаточности в ходе открытого исследования сопровождалось уменьшением клинических проявлений и улучшением гемодинамических показателей [76]. В отличие от применения инфузий ИСДН и нитропрусида натрия [69, 70], введение 5-ИСМН сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений [76].

Систематический обзор статей, посвященных сравнению использования нитратов и петлевых диуретиков для купирования отека легких (в основном на фоне ОИМ), показал некоторое преимущество применения нитратов в качестве препаратов первого ряда в этой ситуации [77]. Однако небольшое число статей и их невысокое качество ограничивают ценность результатов проведенного анализа.

Заключение

Эффективность применения нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно изучена в крупных РКИ. Тем не менее, в большинстве клинических рекомендаций по лечению разных клинических форм ИБС нитраты занимают вполне определенное место [13, 25, 58]. Несмотря на противоречивые мнения об эффективности применения нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, следует согласиться с тем, что нитраты еще долго будут применяться при ИБС в связи с их доказанной

Моночинкве®

изосорбид-5-мононитрат, таблетки 40 мг № 30

Моночинкве® ретард

изосорбид-5-мононитрат, капсулы 50 мг № 30



Избавит от боли сердечной



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), уменьшения концентрации кальция в клетках гладких мышц. 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 часа, $T_{1/2}$ – около 5 часов (в 8 раз выше, чем у изосорбида динитрата). Экскретируется в виде метаболитов преимущественно почками, около 2 % – в неизмененном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

пределению 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.

Моночинкве ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 часов.

ПОКАЗАНИЯ

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

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

эффективностью для уменьшения симптомов заболевания [78].

Литература

- Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris // *Lancet* 1879;1:80–81;113.
- Bogaert M.G. Organic nitrates in therapy: a 100-year development // *Verh K Acad Geneesk Belg* 1984;46(1):53–61.
- Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2003. № 2(8). С. 88–90.
- Teo K.K., Catellier D.J. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial // *Am Heart J* 1999;138(3 Pt 1):400–402.
- Verheugt F.W.A. Acute coronary syndromes: drug treatments // *Lancet* 1999;353 (suppl II):20–23.
- Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice // *Am J Med* 1983;74:85–94.
- Kaski J.C., Plaza L.R., Meran D.O., et al. Improved coronary supply: prevailing mechanism of action of nitrates in chronic stable angina // *Am Heart J* 1985;110:238–245.
- Lacoste L.L., Theroux P., Liden R.M., et al. Antithrombotic properties of transdermal nitro-glycerin in stable angina pectoris // *Am J Cardiol* 1994;73(15):1058–1062.
- Parker J.D., Parker J.O. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris // *N Engl J Med* 1998;338:520–531.
- Bogaert M.G. Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview // *Eur Heart J* 1988;9:Suppl A:33–37.
- Armstrong P.W., Moffat J.A., Marks G.S. Arterial-venous nitroglycerin gradient during intravenous infusion in man // *Circulation* 1982;66:1273–1276.
- Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and β -adrenergic antagonists // Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990:764–783.
- 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.
- Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L., et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina // *Eur Heart J* 2005;26:996–1010.
- Emanuelsson H., Ake H., Kristi M., Arina R. Effects of diltiazem and isosorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris // *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:561–565.
- Akhras F., Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina // *Lancet* 1991;338:1036–1039.
- Ciampricotti R., Schotborgh C.E., de Kam P.J., van Herwaarden R.H. A comparison of nicorandil with isosorbide mononitrate in elderly patients with stable coronary heart disease: the SNAPE study // *Am Heart J* 2000;139:939–943.
- Hall R., Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina

na // *Cardiology* 2001;96:72–77.

19. Glasser S.P. Effect of extended-release isosorbide mononitrate one hour after dosing in patients with stable angina pectoris. IMDUR Study Group // *Am J Cardiol* 1997;80(12):1546–1550.

20. Hennig L., Andresen D., Hennig A., et al. 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;31:636–640.

21. Nyberg G. Current Status of Isosorbide-5-Mononitrate Therapy in Chronic Stable Angina Pectoris // *Am J Ther* 1994;1(1):93–101.

22. Wennerblom B., Lurje L., Karlsson T., et al. Circadian variation of heart rate variability and the rate of autonomic change in the morning hours in healthy subjects and angina patients // *Int J Cardiol* 2001;79(1):61–69.

23. Larrat E.P. Cost-effectiveness study of nitrate therapy using a decision analysis methodology // *Hosp Formul* 1994;29(4):277–278.

24. Kou V., Nassisi D. Unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: an evidence-based approach to management // *Mt Sinai J Med* 2006;73:449–468.

25. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction–2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // *Circulation* 2002;106:1893–1900.

26. DePace N., Herling I.M., Kotler M.N., et al. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action // *Arch Intern Med* 1982;142:1806–1809.

27. Roubin G.S., Harris P.J., Eckhardt I., et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina pectoris // *Aust N Z J Med* 1982;12:598–602.

28. Kaplan K.D.R., Parker M., Przybylek J., et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy // *Am J Cardiol* 1983;51:694–698.

29. Gobel E.J., Hautvast R.W., van Gilst W.H., et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris // *Lancet* 1995;346:1653–1657.

30. Flather M., Collinson J., Wright A., et al. 71 Practice patterns for patients with unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: UK prospective registry of acute ischaemic syndromes (PRAIS-UK) // *Lancet* 1999;353(Suppl 3):65.

31. Cotter G., Faibel H., Barash P., et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals // *Am J Emerg Med* 1998;16(3):219–224.

32. Figueras J., Liden R., Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intra-venous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest // *Eur Heart J* 1991;12:405–411.

33. Yusuf S., Collins R., MacMahon S., Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomised trials // *Lancet* 1988;1:1088–1092.

34. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet* 1995;345:669–685.

35. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet* 1994;343:1115–1122.
36. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary heart disease? // *Cardiovasc Drugs Ther* 1977;11:213–218.
37. Woods K.L. Commentary: biostatistics, biological mechanisms and Bayes: lessons from the magnesium trials // *Int J Epidemiol* 2002 Feb;31(1):105–106.
38. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
39. Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W., et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group // *Am Heart J* 1999;138(3 Pt 1):577–585.
40. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction // *N Engl J Med* 1988;319:385–392.
41. Moss A.J., Goldstein R.E., Hall W.J., et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event // *JAMA* 1993;269:2379–2385.
42. Nakamura Y., Kawai C., Moss A.J., et al. Comparison between Japan and North America in the posthospital course after recovery from an acute coronary event // *Int J Cardiol* 1996;55:245–254.
43. Kloner R.A., Shook T., Przyklenk K., et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? // *Circulation* 1995;91:37–47.
44. Rakhita R.D., Marber M.S. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? // *Heart* 2001;86:368–372.
45. Qu X.B., Xiao X., Liu Q., Liu Y.S. Prognostic effect of angina before acute myocardial infarction in elderly patients // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000;25(1):80–82.
46. Hill M., Takano H., Tang X.L., et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance // *Circulation* 2001;104(6):694–699.
47. Jugdutt B.I., Khan M.I., Jugdutt S.J., et al. Impact of left ventricular unloading after late reperfusion of canine anterior myocardial infarction on remodeling and function using isosorbide-5-mononitrate // *Circulation* 1995;92:926–934.
48. Jugdutt B.I., Warnica J.W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complication: effect of timing, dosage and infarct location // *Circulation* 1988;78:906–919.
49. Mahmarian J.J., Moy L.A., Chinoy D.A., et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction: results of a multicenter prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Circulation* 1998;97:2017–2024.
50. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial // *J Am Coll Cardiol* 1996;27:337–344.
51. Katz R.J., Levy W.S., Buff L., et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors // *Circulation* 1991;83:1271–1277.
52. Meredith I.T., Alison J.F., Zhang F.-M., et al. Captopril potentiates the effects of nitroglycerin in the coronary vascular bed // *J Am Coll Cardiol* 1993;22:581–587.
53. Elkayam U., Johnson J.V., Shotan A., et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition // *Circulation* 1999;99:2652–2657.
54. Latini R., Staszewsky L., Maggioni A.P., et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and nitrate association on left ventricular remodeling in patients with large acute myocardial infarction: the Delapril Remodeling after Acute Myocardial Infarction (DRAM) trial. *Am Heart J* 2003;146(1):133–141.
55. Tingberg E., Roijer A., Thilen U., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled long-term study of isosorbide-5-mononitrate therapy in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction // *Am Heart J* 2003;145(1):E1.
56. Sutton M.G., Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy // *Circulation* 2000;101:2981–2988.
57. Lewis B.S., Rabinowitz B., Schlesinger Z., et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study // *Cardiology* 1999;91(1):1–7.
58. Hunt S.A., Baker D.W., Chin M.H., et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America // *Circulation* 2001;104(24):2996–3007.
59. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N., et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group // *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
60. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet* 1999;353:9–13.
61. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Inter-vention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet* 1999;353:2001–2007.
62. Elkayam U., Johnson J.V., Shotan A., et al. Intermittent large dose nitrates added to standard therapy, improves left ventricular function and exercise capacity in patients with chronic heart failure [abstr] // *J Am Coll Cardiol* 1999;33:188A.
63. Sussex B.A., Campbell N.R., Raju M.K., McKay D.W. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment // *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:229–234.
64. Elkayam U., Weber L., McKay C., Rahimtoola S. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure // *Am J Cardiol* 1985;56:560–566.
65. Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group // *Circulation* 1991;83:52–60.
66. Littler W.A., Sheridan D.J. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group // *Br Heart J* 1995;73:428–433.
67. Benatar D., Hall V., Reddy S., Gheorghiade M. Clinical and neurohormonal effects of nicardipine hydrochloride in patients with severe chronic heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // *Am J Ther* 1998;5:25–32.
68. Gammage M. Treatment of acute pulmonary oedema: diuresis or vasodilatation? // *Lancet* 1998;351:382–388.
69. Chatterjee K., Parmley W.W., Ganz W., et al. Haemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction // *Circulation* 1973;48:1183–1193.
70. Nelson G.I.C., Silke B., Ahuja R.C., et al. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction // *Lancet* 1983;1:730–732.
71. Cotter G., Metzger E., Kaluski E., et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema // *Lancet* 1998;351:389–393.
72. Sharon A., Shpirer I., Kaluski E., et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema // *J Am Coll Cardiol* 2000;36:832–837.
73. Sporl-Radun S., Betzein G., Kaufmann B., et al. Effect and pharmacokinetics of isosorbide dinitrate in normal man // *Eur Clin J Pharmacol* 1980;18:237–244.
74. Taylor T., Chasseaud L.F., Doyle E. Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate after intravenous infusion in human subjects // *Biopharm Drugs Dispos* 1980;1:149–156.
75. Morrison R.A., Weigand U.W., Jahnchem E., et al. Isosorbide dinitrate kinetics and dynamics after intravenous, sublingual and percutaneous dosing in angina // *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:747–756.
76. Gammage M.D., Murray R.G., Littler W.A. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of acute left ventricular failure following acute myocardial infarction // *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29:639–643.
77. Johnson A., Mackway-Jones K. Furosemide or nitrates in acute left ventricular failure // *Emerg Med J* 2001;18:59–60.
78. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000 // *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 Aug;34 Suppl 2:S15–20; discussion S29–31.