

Применение продолжительных форм нитратов при ишемической болезни сердца

Н.В.Стуров, Г.Н.Кобыляну, Н.С.Манякина

РУДН, Москва

Введение

Органические нитраты – группа лекарственных средств (ЛС), механизм действия которых заключается в довольно быстром расширении венозного и артериального русла. В настоящее время широко используются три органических нитрата: нитроглицерин, изосорбид динитрат (ИСДН), изосорбид-5-монострат (5-ИСМН).

Длительное время нитраты оставались основой антиишемической терапии при стенокардии. Однако с появлением новых классов ЛС концепция медикаментозного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) претерпела значительные изменения. Бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК), особенно дигидропиридинового ряда, уверенно продемонстрировали хорошую переносимость и положительное влияние на прогноз. Тем не менее, полный отказ от длительно действующих нитратов невозможен, более того, эти препараты по-прежнему широко используются в кардиологии.

Клиническая практика

В повседневной практике нитраты для профилактики ангинозных приступов получает значительное число пациентов, то есть врачи не отказываются от этой группы ЛС. Органические нитраты в составе комбинированной терапии принимают более половины пациентов с ИБС как в России (87,3% [1]), так и в развитых странах (в США – 61% [2]).

Согласно эпидемиологическим исследованиям, несмотря на достижения в кардиологии, в нашей стране 63% больных со стенокардией испытывают более 5 приступов в неделю, а доля тех, кто испытывает 10–20 приступов, составляет 25,14% [1, 3]. Поэтому одной из причин столь частого применения органических нитратов может являться необходимость усилить антиишемическое действие БАБ или БКК и достичь полного медикаментозного контроля стенокардии.

Механизм действия нитратов

Эффект нитратов заключается в высвобождении оксида азота (NO), последующем расширении венозного русла и снижении преднагрузки на миокард. Проникая в гладкомышечную клетку сосудистой стенки, NO активирует гуанилатциклазу с образованием циклического ГМФ, в результате количество внутриклеточного кальция уменьшается, и гладкая мускулатура расслабляется [4]. NO также стимулирует высвобождение эндотелиального простациклина и угнетает синтез тромбоксана A2, что усиливает вазодилатацию [5]. Оксид азота расширяет коронарные артерии в ишемизированных участках миокарда, усиливает коллатеральный кровоток, расширяет крупные субэпикардиальные артерии, что способствует уменьшению очага ишемии. Следует помнить, что нитраты способны снижать уровень артериального давления (АД) [6].

Есть данные, что органические нитраты улучшают физиологическую активность эндотелиоцитов, восполняя дефицит оксида азота [7], оказывают некоторое торможение на процессы атерогенеза [8, 9], а также обладают антитромботическим действием [10].

Место нитратов при стенокардии

Нитраты по-прежнему рассматриваются в качестве наиболее эффективных антиишемических средств и включены в отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ИБС [11–13]. Например, в рекомендациях Европейского общества кардиологов им отводятся довольно значимые позиции [14]. В качестве монотерапии при ИБС пролонгированные нитраты (в том числе 5-ИСМН) могут быть использованы в случае плохой переносимости БАБ или их низкой эффективности. Кроме того, при неэффективности БКК и/или их комбинации с БАБ качество терапии может быть повышено путём замены БКК на пролонгированный нитрат [15].

Больные стенокардией напряжения I–II функционального класса нуждаются, как правило, в эпизодических приёмах нитратов короткой или умеренной про-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приёма 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 часов, что в 8 раз выше, чем у изосорбид динитрата. Выводится почками в виде метаболитов, около 2% – в неизменённом виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

МОНОЧИНКВЕ® МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД

Изосорбид-5-монострат (Берлин-Хеми/Менарини Групп, Германия)
Таблетки 40 мг №30. Капсулы ретард 50 мг №30

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

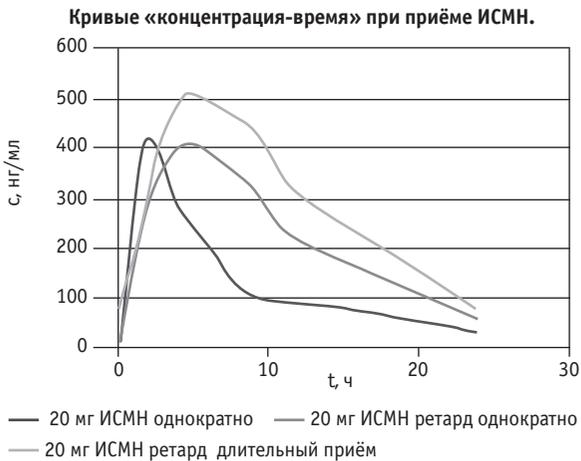
Специальная рецептура Моночинкве® ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

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

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Рис. 1. Фармакокинетические кривые «концентрация – время» после приёма ИСМН



должительности действия заблаговременно перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ, или с целью купирования развившегося болевого эпизода ишемии.

Страдающим стенокардией напряжения III–IV функционального класса необходимы препараты пролонгированного действия для обеспечения надёжного эффекта в течение всего дня [16].

Оправданным считается использование комбинации длительно действующих нитратов и БАБ за счёт взаимного уменьшения нежелательных эффектов: повышение симпатического тонуса и рефлекторная тахикардия на фоне применения нитратов нивелируются под влиянием БАБ, а возможное увеличение объёма полости левого желудочка и конечного диастолического давления в нём из-за урежения частоты сердечных сокращений при терапии БАБ предотвращается за счёт одновременного использования пролонгированных нитратов [17].

Добавление органических нитратов в состав получаемых медикаментов у пациентов с тяжёлыми формами стенокардии приводит к выраженному улучшению качества жизни, что выражается в увеличении толерантности к физической нагрузке, пациенты получают возможность в необходимой степени повысить свою активность в течение дня, расширяются возможности самообслуживания [18].

В крупном исследовании COURAGE (n=2287, продолжительность 4,6 года) [19] показано, что на прогноз больных стабильной стенокардией – продолжительность жизни, частота смертельных исходов, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых катастроф – влияет качественно назначенная фармакотерапия. Чрескожное коронарное вмешательство при добавлении к оптимальной фармакотерапии в исследовании не улучшало достигаемых медикаментами показателей.

Примечательно, что в группе только медикаментозного лечения изосорбид-5-мононитрат (5-ИСМН) получали на разных этапах лечения 57–72%, БКК – 43–52%, БАБ – 86–89% пациентов. В группе больных с чрескожным коронарным вмешательством частота использования указанных препаратов составила 40–62%, 40–43%, 84–85% соответственно [19]. Стоит обратить внимание, что 5-ИСМН по частоте назначения в некоторых случаях опережал группу антагонистов кальция.

Особенности 5-ИСМН

5-ИСМН обладает рядом выгодных фармакокинетических и тесно связанных с ними фармакодинамических характеристик. Современные схемы лечения и с применением 5-ИСМН, и новые лекарственные формы препа-



Изосорбид-5-мононитрат

♥ таблетки 40 мг №30

♥ капсулы ретард 50 мг №30

**Избавит от боли
сердечной!**

Таблица 1. Кинетика 5-ИСМН с замедленным высвобождением [20].

Параметр	5-ИСМН		
	после однократного приёма 60 мг	после длительного приёма 60 мг	после длительного приёма 120 мг
Максимальная концентрация в плазме крови, нг/мл	424–541	557–572	1151–1180
Время достижения максимальной концентрации, ч	3,1–4,5	2,9–4,2	3,1–3,2
Площадь под кривой «концентрация–время» (AUC), нг ч/мл	5990–7452	6625–7555	14 241–16 800
Клиренс, мл/мин	151–187	132–151	119–140

Таблица 2. Сравнение некоторых фармакокинетических показателей 5-ИСМН и ИСДН [16, 21]

Показатель	5-ИСМН	ИСДН
Биодоступность	100%	22%
Связь с белками плазмы	4%	30%
Активные метаболиты	–	5-ИСМН (75–85 %), 2-ИСМН (15–25 %)
Объём распределения	0,6–0,7 л/кг	2–4 л/кг

ратов способствуют сведению к минимуму частоты побочных эффектов (в том числе, развития толерантности и рецидива ангинозных болей), что повышает приверженность пациентов к назначенному лечению.

5-ИСМН хорошо абсорбируется при приёме внутрь. Биодоступность составляет около 100% (ретардированных форм — до 84%), поскольку препарат не подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень.

После приёма внутрь в обычной лекарственной форме 5-ИСМН определяется в крови уже через 3,5 мин, а максимальная концентрация достигается через 30–60 мин. Объём распределения составляет 0,6–0,7 л/кг; таким образом, препарат в большей степени присутствует в центральном кровотоке. Минимальная терапевтическая концентрация в крови равняется 100 нг/мл.

Как видно из рис. 1, концентрация 5-ИСМН в крови определяется длительностью терапии: регулярный приём ретардированной формы 5-ИСМН обеспечивает поддержание терапевтической концентрации в течение в среднем 17 часов. При назначении ретардированной формы препарата в утренние часы пик концентрации приходится на время наибольшей физической активности.

5-ИСМН метаболизируется в почках с образованием двух фармакологически неактивных глюкуронидов (период полувыведения этих соединений 6–8 ч), выводится с мочой. Кинетика лекарственной формы 5-ИСМН с замедленным высвобождением представлена в табл. 1.

При сопоставлении фармакокинетических показателей 5-ИСМН и ИСДН (табл. 2) обращает на себя внимание более низкая биодоступность последнего за счёт эффекта «первого прохождения через печень». В организме ИСДН превращается в два активных метаболита – 5-ИСМН (наиболее активное соединение) и изосорбид-2-мононитрат (2-ИСМН, период полувыведения около 2,5 ч, кинетика этого вещества изучена недостаточно) [22].

Таким образом, 5-ИСМН является активным метаболитом ИСДН, не образует других активных метаболитов, поэтому влияние 5-ИСМН на кинетику других препаратов, которые получает больной, выражено в меньшей степени.

Осложнения при применении нитратов

При применении нитратов высок риск развития толерантности к их действию, что связывают, в частности, с уменьшением количества сульфгидрильных групп, взаимодействие с которыми необходимо для высвобождения оксида азота.

Столкнувшись с признаками снижения клинической эффективности мононитратов (например, увеличением частоты ангинозных приступов), необходимо дифференцировать толерантность от осложнения течения

ИБС: ошибочная отмена нитратов может спровоцировать ещё большее усугубление состояния больного (синдром «рикошета») [16].

Имеются убедительные доказательства, что развитие толерантности может быть предотвращено, если обеспечить так называемый безнитратный промежуток – определённый промежуток времени в течение суток, когда концентрация нитратов в плазме крови будет минимальной, но достаточной для профилактики развития ишемических явлений (болевых и безболевых). Лекарственная форма 5-ИСМН с замедленным высвобождением активного вещества обеспечивает при ежедневном приёме необходимый интервал времени (6–8 часов), достаточный для восстановления сульфгидрильных групп [15]. При этом профилактическая активность в отношении сердечно-сосудистых событий (приступа стенокардии, инфаркта миокарда), в том числе в утренние часы, сохраняется [23].

Следует помнить, что снижению вероятности развития толерантности способствуют следующие препараты:

- комбинирование нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – удобный способ, поскольку ИАПФ получает большинство пациентов со стенокардией;
- назначение аминокислоты метионина (используется в комплексном лечении болезней печени) или N-ацетилцистеина (муколитическое средство) – эти вещества являются донаторами недостающих SH-групп [24].

Таким образом, пролонгированный изосорбид-5-мононитрат (Моночинкве®, Моночинкве® ретард) является высокоэффективным антиангинальным средством, имеющим выгодные фармакокинетические характеристики, и может быть с успехом использован в комбинированной терапии стабильной стенокардии с целью уменьшения числа болевых и безболевых ишемических приступов, а также повышения качества жизни больных.

Литература.

1. Оганов Р.Г., Лепяхин 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.
2. 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.
3. 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.
4. Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // Free Radic Res. 1999 Dec; 31 (6): 577–96.
5. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A. et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview // J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Dec; 34 (6): 879–86.
6. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M. et al. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and inhibition of store-operated Ca²⁺ influx // Circ Res. 1999; 84: 210–9.
7. Bode-Boger S.M., Kojda G. Organic nitrates in cardiovascular disease // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2005 Sep 5; 51 (3): 307–20.
8. Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? // Eur Cytokine Netw. 1998; 9: 697–8.
9. 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.
10. 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.

11. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--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 Chronic Stable Angina) // *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1; 41 (1): 159–68.
12. Messerli F.H., Mancía G., Conti C.R., Pepine C.J. 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.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. М.: 2004; 28.
14. 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.
15. Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms // *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4; 41 (11): 2001–3.
16. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004; 972.
17. O'Rourke S.T. Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists // *Am J Pharm Educ*. 2007 Oct 15; 71 (5): 95.
18. 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.
19. 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.
20. Isosorbide Mononitrate // U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?id=6732&type=display>
21. Isosorbide dinitrate // U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=2834>
22. Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and β -adrenergic antagonists // Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 764–783.
23. 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.
24. 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.