

М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, О.В. Селюк, кафедра терапії Української військово-медичної академії, г. Київ

Выбор оптимального нитрата для лечения ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти и инвалидизации трудоспособного населения во всем мире. Самую многочисленную группу больных ИБС составляют пациенты с различными формами стенокардии. Заболеванию сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов, а частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) в этой группе составляет более 2-3% в год.

В Украине, согласно данным статистики, около 15% населения страдают хроническими формами ИБС, данная патология занимает второе место по распространенности после артериальной гипертензии (АГ). Риск развития ИБС повышается с возрастом. По результатам оценки 10-летнего риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний в европейской популяции (шкала SCORE), Украина относится к странам высокого риска.

Поражение двух и более коронарных сосудов при ИБС является предиктором повторных ИМ или коронарной смерти у 51% пациентов; несмотря на проведение медикаментозной терапии, ИБС может дебютировать как остро (ИМ, внезапная смерть), так и постепенно, переходя в хронические формы (стенокардия напряжения). По данным Фрамингемского исследования, стенокардия напряжения является основным симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин — в 56,5%.

К сожалению, только половина больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается не распознанным. Чрезвычайно важными являются своевременная диагностика ИБС, наблюдение за пациентом и выбор оптимальной терапии.

Лечение стенокардии направлено на реализацию двух основных задач: улучшить прогноз, т. е. увеличить продолжительность жизни, предупредив возникновение ИМ и внезапной смерти; и снизить частоту и интенсивность приступов стенокардии, что в результате позволит улучшить качество жизни пациентов. В рекомендациях по лечению стабильной стенокардии к препаратам, которые улучшают прогноз, относятся бета-адреноблокаторы, статины, аспирин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Стентирование как метод лечения ИБС, на который ранее возлагались огромные надежды, к сожалению, не продемонстрировал положительного влияния на прогноз. Показано, что влияние на течение стабильной стенокардии при правильно подобранной терапии одинаково как при медикаментозной терапии, так и на фоне применения стентов. Таким образом, все чаще используют консервативное лечение данной нозологии. Одной из широко применяющихся групп препаратов во вторичной профилактике ИБС являются нитраты. Роль нитратов при стенокардии может быть определена следующим образом: они улучшают качество жизни больных, относительно безопасны, однако вопрос о влиянии их на выживаемость пациентов и осложнения ИБС окончательно не решен. Препараты этого класса уменьшают как количество приступов стенокардии, так и их интенсивность.

Нитроглицерин является одним из наиболее длительно используемых в кардиологической практике препаратов, однако до сих пор не потерял клинической

ценности. Впервые нитроглицерин был синтезирован в 1844 г. А.И. Балард, а в кардиологической практике начал использоваться только в 1867 г., когда Т. Brunton купировал приступ ночной стенокардии. В 1879 г. W. Murrell удалось купировать приступы стенокардии, используя 3 капли 1% спиртового раствора глицеринтринитрата с половиной унции воды. Все последующие годы фармакологи работали над совершенствованием лекарственных форм нитроглицерина.

Механизм действия данного препарата определяется, прежде всего, его способностью расслаблять гладкие мышцы кровеносных сосудов, что приводит к снижению притока крови к сердцу, уменьшению потребности сердечной мышцы в кислороде; таким образом нитроглицерин воздействует на основные патогенетические звенья ИБС.

Несмотря на длительное и успешное применение нитроглицерина в медицине, только спустя 120 лет были изучены дополнительные свойства нитратов — влияние на эндотелийзависимый фактор релаксации. Было отмечено, что нарушение функции эндотелия, включая снижение образования NO, характерно для многих сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, АГ, сахарного диабета, сердечной недостаточности (СН) и др. Трех ученым — Роберту Ферчотту, Луису Игнаро, Федеру Мураду — за изучение роли оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы в 1998 г. была присуждена Нобелевская премия.

Эндогенный оксид азота синтезируется из L-аргинина и действует только местно, обеспечивая вазодилатацию и торможение агрегации и адгезии тромбоцитов. Биологическое действие оксида азота заканчивается после окисления его в NO₂ и NO₃. Период полураспада окиси азота составляет 3-5 с.

В настоящее время органические нитраты — наиболее часто применяемые лекарственные средства при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В эндотелиальных и гладкомышечных клетках органические нитраты высвобождают NO путем внутриклеточных биохимических преобразований. Известно, что эти клетки способны метаболизировать нитроглицерин в глицерилдинитрат с последующим высвобождением NO.

Предполагается, что нитраты взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами сосудов, которые содержат одну или более восстановленных SH-групп. Это взаимодействие необходимо для осуществления их фармакологических преобразований. При этом нитраты окисляют восстановленные SH-группы до дисульфидов, которые способны повторно взаимодействовать с нитратами.

Таким образом, экзогенные органические нитраты замещают дефицит собственного NO, что и приводит к релаксации сосудов, преимущественно венозных. В результате реализации механизма действия нитратов происходит:

- снижение конечного диастолического давления и объема желудочков

(уменьшается сердечная преднагрузка), ассоциирующееся с улучшением коронарного кровообращения;

- уменьшение периферического сопротивления и снижение сердечной постнагрузки;

- увеличение коллатерального кровообращения и улучшение снабжения кислородом кардиомиоцитов за счет расширения крупных коронарных сосудов.

Данные эффекты обуславливают возможность широкого применения нитратов как при всех формах ИБС, так и при АГ и даже на ранних стадиях СН. В настоящее время показаниями к применению нитратов являются:

- 1) острый коронарный синдром (ИМ, нестабильная стенокардия);
- 2) стенокардия напряжения и стенокардия покоя (спонтанная);
- 3) систолическая форма СН (острая и хроническая);
- 4) острая АГ, возникающая у больных после хирургического вмешательства на сердце.

Сегодня в арсенале врачей достаточно много различных препаратов из группы нитратов, высокоэффективным является изосорбида-5-мононитрат (И-5-МН). Это обусловлено, прежде всего, тем, что данный препарат является активным метаболитом, не требующим преобразования в печени. Благодаря этому достигается 100% биодоступность, что и определяет быстрый эффект и хорошую переносимость.

Благодаря фармакокинетическим свойствам И-5-МН эффективен в профилактике приступов стенокардии и длительной терапии стабильных форм ИБС, предупреждает болевые приступы и безболевые эпизоды ишемии миокарда. Одним из препаратов И-5-МН является Моносан, который уже давно с успехом применяется в Украине.

В открытом исследовании проводили сравнение антиангинальной активности И-5-МН и изосорбида динитрата (ИД) у пациентов со стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК). Были продемонстрированы выраженный противоишемический эффект, безопасность и хорошая переносимость. ИД и И-5-МН не имели существенных отличий в отношении уменьшения количества приступов стенокардии и повышения толерантности к физической нагрузке, но эффективная доза И-5-МН была в 1,5-2 раза ниже, чем ИД.

Снижение дозы требуемого препарата для достижения клинического эффекта дает возможность существенно уменьшить количество и выраженность побочных эффектов, определяя таким образом лучшую переносимость И-5-МН.

В международных многоцентровых исследованиях (DUMQOL, IQOLAN) изучали качество жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема И-5-МН в дозе 50 и 100 мг. В результате проведенных исследований были продемонстрированы повышение толерантности к физической нагрузке, достоверное уменьшение количества и длительности приступов стенокардии с переходом в меньший ФК стенокардии (по классификации NYHA).

Согласно европейским и отечественным рекомендациям по ведению пациентов с нестабильной стенокардией, нитроглицерин рекомендуют применять трехкратно сублингвально по 0,4 мг с интервалами в 5 мин, а далее, если



М.Н. Селюк

симптомы полностью не купировались и отсутствуют противопоказания к применению нитратов, начинать внутривенное введение препарата. Нитроглицерин вводят, титруя дозу до достижения гемодинамического эффекта — снижения систолического артериального давления на 10-20% от исходного, но не ниже 90 мм рт. ст., а у больных с АГ — на 20-25% от исходной величины. Начальная доза составляет 10 мкг/мин, возможно постепенное повышение дозы на 10 мкг/мин каждые 3-5 мин до достижения эффекта или появления побочного действия.

Применение нитратов в острой стадии ИМ эффективно за счет дилатации сосудов, снижения пред- и постнагрузки, положительного влияния нитратов на коронарные коллатеральные сосуды, что и определяет снижение потребления миокардом кислорода. Таким образом, уменьшается зона некроза.

S. Yusuf и соавт., проведя метаанализ большого количества исследований, посвященных внутривенному применению нитроглицерина (более 2000 рандомизированных пациентов с острым ИМ без проведения тромболизиса), показали снижение смертности в 1-ю неделю на 35%.

По данным двух масштабных рандомизированных плацебо контролируемых исследований ISIS-4 и GISSI-3, применение нитратов (И-5-МН в ISIS-4; нитроглицерин внутривенно, трансдермальный нитроглицерин и пероральный И-5-МН в GISSI-3) приводило к небольшому, но статистически достоверному снижению смертности больных с острым ИМ (на 5,5±2,6%; p=0,03). Было показано, что более эффективным является внутривенное введение нитроглицерина у пациентов с передним ИМ. К сожалению, достоверность этих исследований несколько снижена в силу того, что некоторые пациенты контрольной группы дополнительно получали нитраты.

В последние годы активно изучается возможность коррекции функции эндотелия у пациентов с СН при помощи нитратов.

! В результате проведенных исследований было продемонстрировано, что у больных с СН (II ФК по NYHA), развившейся на фоне ИБС, 12-недельное применение И-5-МН приводит к нормализации эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (увеличение на 26%). При этом частота приступов стенокардии снижалась более чем в 2 раза, а фракция выброса увеличивалась на 8,7%.

Во всех исследованиях по изучению И-5-МН помимо высокой эффективности отмечены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов.

Побочные эффекты нитратов и противопоказания к их применению

Основными побочными эффектами нитратов являются реакции мозговых сосудов: головная боль, реже — головокружение, тошнота. У некоторых больных эти симптомы исчезают или значительно

уменьшаются по мере привыкания к нитратам через несколько дней после начала лечения.

Может возникнуть обморок или предобморочное состояние на фоне приема нитратов у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией вследствие обструкции выносящего тракта левого желудочка и усиления митральной регургитации. Также следует помнить, что у больных с тяжелым стенозом аортального клапана не следует назначать нитроглицерин из-за риска возникновения обморока.

Значимой проблемой является резистентность к нитратам.

Считается, что резистентность к нитратам может быть обусловлена снижением биодоступности, однако приблизительно у 20% пациентов этот феномен наблюдается и при внутривенном применении нитроглицерина.

В настоящее время известно несколько гипотез толерантности к нитратам. Одной из основных является истощение запасов донаторов сульфгидрильных групп в тканях. Эта теория была подтверждена экспериментами *in vitro* с использованием N-ацетилцистеина.

Для предотвращения развития толерантности к нитратам было предложено использовать ИАПФ каптоприл, который может выступать в качестве донатора сульфгидрильных групп. Установлено также, что ИАПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов.

Причиной привыкания к нитратам служит также снижение почечного кровотока. Подтверждением этой гипотезы является клиническая эффективность гидралазина, предотвращающего гемодинамическую толерантность при внутривенной инфузии нитратов.

Согласно нейрогуморальной гипотезе, венозная дилатация может привести к рефлекторной артериальной вазоконстрикции, уменьшению почечной перфузии и активации ренин-ангиотензиновой системы. Увеличение содержания ангиотензина II в стенке сосуда приводит к вазоконстрикции. Эта гипотеза обосновала целесообразность применения ИАПФ для преодоления толерантности, что в последующем было доказано в клинических исследованиях. Таким образом, можно суммировать возможные механизмы развития толерантности: дефицит сульфгидрильных групп, нейрогуморальную активацию, нарушение перфузии почек.

В качестве путей преодоления резистентности рассматривается назначение N-ацетилцистеина, ИАПФ (оптимально каптоприла как препарата, содержащего сульфгидрильную группу) и гидралазина.

Именно проблема резистентности к нитратам стала движущей силой, определившей потребность в синтезе новых препаратов. В частности, был создан И-5-МН. Начиная с 1978 г. этот препарат остается лидером среди нитратов в кардиологической практике. У пациентов с ИБС и резистентностью к ИД И-5-МН продемонстрировал высокую эффективность.

Одним из представителей И-5-МН является Моносан 20 и 40 мг (PRO.MED.CS Praha a.s.), который уже давно и успешно применяется во многих странах. Так, в кардиологическом центре Республики Беларусь были проведены исследования по изучению эффективности и безопасности этого препарата с участием более 1000 пациентов. Большинство участников составляли больные со стенокардией III-IV ФК.

Больным со стенокардией напряжения III-IV ФК Моносан назначали в суточной дозе 80 мг. Было отмечено, что в результате 12-14-дневного курсового лечения препарат оказывал достоверное гемодинамическое, антиангинальное, антиишемическое действие. Хороший

терапевтический эффект отмечали у 75-80% больных (проявлялся уменьшением количества применяемых в течение суток таблеток нитроглицерина и повышением интенсивности двигательного режима). На фоне терапии Моносаном у многих пациентов с исходными признаками перегрузки левого предсердия отмечались уменьшение амплитуды и продолжительности зубца Р и положительная динамика конечной части желудочкового комплекса (по данным электрокардиографии – ЭКГ).

Следует отметить, что те больные, у которых часто возникали приступы стенокардии, предпочитали 4-кратный прием препарата в дозе 20 мг 3-кратному его применению в дозе 40 мг. Признаки левожелудочковой недостаточности быстрее исчезали при приеме Моносана в дозе 100 мг/сут, со стабильной стенокардией II ФК – 40-60 мг/сут (разовая доза – 20-40 мг).

Побочные действия данного лекарственного средства в виде головной боли, артериальной гипотензии наблюдались не более чем в 7-9% случаев – реже, чем при приеме пролонгированных препаратов нитроглицерина.

Еще в одном исследовании, оценивавшем клиническую эффективность и переносимость препарата Моносан, были получены хорошие результаты. Так, Моносан, назначаемый в дозе 20 мг 2 р/сут в течение 4 нед, оказал выраженный антиангинальный эффект у 85,2% пациентов с ИБС и стенокардией напряжения II-III ФК. Частота приступов стенокардии в неделю у них снизилась почти на 80%, у 22,2% пациентов они прекратились полностью. На фоне терапии отмечены существенное снижение выраженности клинических проявлений хронической СН, тенденция к уменьшению систолического и диастолического артериального давления, сокращение суммарной продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST в течение суток, повышение переносимости физической нагрузки. У большинства пациентов переносимость препарата была хорошей, все испытываемые указывали на улучшение общего самочувствия, уменьшение или исчезновение одышки, снижение интенсивности ангинозных приступов.

Показатель качества жизни является основным критерием эффективности лечения при отсутствии различий в выживаемости больных.

Е.И. Харьков и Е.Л. Давыдов изучали влияние И-5-МН на качество жизни и психологический профиль больных пожилого и старческого возраста с нестабильной стенокардией со средней продолжительностью заболевания 11,3±1,32 года. Период нестабильности перед началом приема И-5-МН составлял в среднем 20,37±1,49 дня.

Пациентам на фоне стандартной терапии, включающей применение диуретиков, ИАПФ, дезагрегантов, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, антикоагулянтов прямого и непрямого действия, назначали И-5-МН – препарат Моносан в дозе 40 мг (PRO.MED.CS Praha a.s., Чехия). Период наблюдения включал лечение в стационаре и 2 мес после выписки.

На фоне приема препарата в дозе 40 мг достигнуто снижение частоты ангинозных приступов как в дневное, так и в ночное время. Объемное исследование подтвердило уменьшение ишемических атак – отмечена положительная динамика по результатам ЭКГ. Вместе с тем повысилась толерантность к физической нагрузке до начала ангинозной боли, подтвержденная тестом с 6-минутной ходьбой, и уменьшилась потребность в нитратах короткого действия.

Таблица. Динамика показателей тестов Спилберга-Ханина и качества жизни на фоне приема препарата Моносан в дозе 40 мг

Показатель	При поступлении (n=30)	При выписке (n=27)	Через 2 мес (n=22)
ЛТ	34,72±1,06	31,77±1,1 (p _{1,2} <0,05)	32,27±1,37 (p _{1,3} >0,05)
СТ	53,93±1,31	50,65±1,5 (p _{1,2} >0,05)	48,05±1,92 (p _{1,3} <0,01)
КЖ	-13,21±0,99	-11,19±0,85 (p _{1,2} >0,05)	-7,0±0,93 (p _{1,3} <0,001)

Обозначения: СТ – шкала ситуативной тревоги; ЛТ – шкала личностной тревоги; КЖ – качество жизни больных; p_{1,2}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и при выписке; p_{1,3}<0,05 – сравнение показателей при поступлении и через 2 мес после выписки из стационара.

Добавление Моносана в дозе 40 мг в схему терапии существенно улучшило качество жизни пациентов (табл.). Снизились показатели, характеризующие тревожные проявления.

При анализе полученных данных было отмечено, что при выписке наблюдалось недостоверное улучшение качества жизни (17%). Незначительное улучшение обусловлено пребыванием пациентов в стационаре, что препятствует их более адекватной социализации. Через 2 мес после завершения стационарного лечения выявлено выраженное улучшение качества жизни (на 47%) по сравнению с показателем до начала терапии.

Отмечена хорошая переносимость лечения Моносаном в дозе 40 мг – незначительные побочные эффекты наблюдались очень редко и не требовали отмены препарата.

Таким образом, препарат Моносан в дозе 40 мг подтвердил выраженную антиангинальную эффективность и хорошую переносимость при лечении больных пожилого возраста с ИБС с нестабильной стенокардией.

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата определяются его

фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Биодоступность И-5-МН составляет около 100%, наблюдается корреляция дозы с концентрацией препарата в плазме крови и фармакодинамического действия. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема достигается в течение 1 ч. Препарат не связывается с белками плазмы. Фармакокинетика при приеме доз 10-80 мг имеет линейный характер, и в отличие от ИД И-5-МН при первом прохождении через печень не подвергается биотрансформации. Индивидуальные различия в плазменных концентрациях препарата после перорального приема незначительны. Период полувыведения составляет 4-6 ч.

Терапия антиангинальными препаратами продолжает оставаться важной частью лечения больных с хронической ИБС, позволяет существенно улучшить качество их жизни.

Хорошая переносимость Моносана, улучшение качества жизни пациентов и повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне его приема, подтвержденные клиническими исследованиями, свидетельствуют о целесообразности широкого применения данного препарата в лечении ИБС.

Список литературы находится в редакции.



Моносан

ізосорбиду мононітрат



Органічний нітрат, що спричиняє релаксацію гладенької мускулатури судин та вазодилатацію завдяки утворенню оксиду азоту¹



Використовується для профілактики стенокардії та лікування застійної серцевої недостатності¹



Не піддається біологічній трансформації при першому проходженні через печінку¹



Моносан
Форма випуску: таблетки. **Склад:** 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг ізосорбиду-5-мононітрату. **Фармакологічні властивості:** ізосорбиду-5-мононітрат відноситься до органічних нітратів. Код АТС С01 DA14. **Показання:** профілактика стенокардії, застійна серцева недостатність. **Можливі побічні реакції:** головний біль на початку лікування, запаморочення, артеріальна гіпотензія; можливі шкідливі впливи: свербіж; розвиток толерантності; колагіт; у рідкісних випадках – свистяче. **Протипоказання:** гіперчувствливість до активної речовини або до будь-якого компонента препарату; гостра циркуляторна недостатність, також артеріальна гіпотензія або гіповолемія, стан колапсу, шок; гострий інфаркт міокарда з низьким тиском наповнення лівого шлуночка; виражена анемія; нещодавно перенесена черепно-мозгова травма або крововилив у мозок; глаукома; одночасне застосування з сіднафілом та інгібіторами фосфодієстерази; вагітність або період годування груддю; дитячий вік. Категорія відпуску: за рецептом. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Моносан.
 За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні.
 04655, м. Київ, вул. Богатирська, 1А, 2 поверх. Тел.: (044) 251 71 65, office@promedics.ua, www.promedics.ua

