

## 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-мононитрата, чем изосорбид динитрата [23]. Указывается также, что затраты на лечение с использованием пролонгированных форм изосорбид 5-мононитрата 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-мононитрата (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 мононитратов 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-мононитратом 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