

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Нитраты в современной кардиологической практике — клинические аспекты применения

Возможности клинического применения наиболее известной группы лекарственных препаратов — органических нитратов — сохраняют актуальность спустя более 100 лет со времени их создания, подтверждая свою эффективность и востребованность в современной кардиологической практике.

Из органических нитратов в настоящее время в клинической практике применяют три препарата: нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат, являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата. Нитроглицерин впервые синтезирован Асканио Собреро (Ascanio Sobrero) в 1846 г. История его применения при стенокардии началась 1879 г., когда Уильям Меррелл (William Murrell) в журнале «Lancet» опубликовал результаты применения нитроглицерина у пациентов с невралгией. Определив, что нитроглицерин оказывает такое же действие, как амилнитрит, он с успехом применил его у больных со стенокардией. В 1925 г. в медицинской практике стали применять капсулы с нитроглицерином, затем — жидкий спиртовой раствор и таблетки для сублингвального применения. В конце 60-х годов XX ст. созданы формы нитроглицерина пролонгированного действия. В конце 1970-х годов стали применять растворы нитроглицерина для внутривенного введения. В 1981–1982 г. начато применение первых трансдермальных форм нитратов, в 1983 г. арсенал кардиологов пополнился аэрозольными формами для купирования приступов стенокардии.

Создание новых лекарственных форм органических нитратов обусловлено необходимостью повышения эффективности препаратов для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и попытками «обойти» печеночный барьер, где нитроглицерин метаболизируется на 60–80% с дальнейшей реализацией его фармакологического эффекта за счет метаболитов, в частности мононитратов.

Выход на отечественный фармацевтический рынок украинского производителя компании НПФ «Микрохим» с серией органических нитратов, в которую вошли таблетированные препараты, формы для парентерального введения, а также сублингвальный спрей, позволил удовлетворить все запросы современной кардиологии. Экономические реалии, сопровождающиеся снижением покупательной способности населения, актуализируют наличие на фармацевтическом рынке Украины нитратов в доступном ценовом сегменте. Не секрет, что для миллионов пациентов этот вопрос относится к категории критичных.

25 марта 2015 г. состоялась выездная конференция и заседание рабочей группы Ассоциации кардиологов Украины по вопросам атеросклероза и хронических форм ИБС, в работе которой приняли участие 25 ведущих специалистов-кардиологов Украины. Научная программа конференции включала широкий спектр вопросов относительно подходов к применению органических нитратов в современной кардиологии.

С основными докладами по данной тематике выступили профессор **Михаил Лутай**, заместитель директора по научной работе, заведующий отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца ГУ «Национальный научный центр (ННЦ) «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», представивший основные принципы применения нитратов в терапии при стабильной ИБС, профессор **Юрий Сиренко**, заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, а также профессор **Вера Целуйко**, заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования. В рамках конференции представлен проект методических рекомендаций «Нитраты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний», подготовленный рабочей группой Ассоциации кардиологов Украины по вопросам атеросклероза и хронических форм во главе с М. Лутаем. Участники заседания были ознакомлены с основными фармакологическими характеристиками и технологическими особенностями современного производства нитропрепаратов, в том числе нитратов отечественного производства НПФ «Микрохим».

Клиническая актуальность конференции стала побудительным мотивом для дальнейшего раскрытия тематики в интервью с основными докладчиками с целью более детального рассмотрения практических аспектов применения органических нитратов в терапии при различных формах кардиоваскулярной патологии.



Взглядами относительно тактики применения нитратов в современной кардиологической практике, а также опытом клинического применения нитратов отечественного производителя — компании НПФ

«Микрохим» — поделился с нами в ходе интервью **М. Лутай**. В качестве эпиграфа к интервью он привел слова из письма Альфреда Нобеля, который в 1896 г., задерживаясь в Париже из-за «болезни сердца», восклицал: «Разве не ирония судьбы, что мне прописали принимать нитроглицерин! Они называют его тринитрином, чтобы не отпугнуть фармацевтов и пациентов». М. Лутай подчеркнул клиническую значимость применения нитратов в качестве симптоматической терапии у пациентов с хронической и острой ИБС. В частности, нитраты короткого действия (буккальные либо сублингвальные формы) являются незаменимыми препаратами для купирования ангинозных приступов. У пациентов со стабильной ИБС нитраты длительного действия применяют с превентивной целью в период ожидаемого повышения физической либо психоэмоциональной нагрузки. Характеризуя особенности применения нитратов в терапии пациентов с ИБС, М. Лутай отметил, что в Рекомендациях Европейского кардиологического общества 2013 г. по лечению стабильной болезни коронарных артерий нитраты короткого действия представлены в перечне препаратов 1-й линии для купирования симптомов стенокардии. В этом же документе нитраты длительного действия позиционируются в качестве препаратов 2-й линии (в рамках дополнительной терапии либо замены препаратов 1-й линии). Отмечены также преимущества применения изосорбида динитрата, обеспечивающего более продолжительный антиангинальный эффект, при многократно повторяющихся в течение дня приступах ангинозной боли.

Влияние нитратов на прогноз пациентов с ИБС точно не установлено. Продолжительные многоцентровые исследования не проводились. С учетом отсутствия убедительной доказательной базы применение нитратов у больных без симптомов стенокардии считают нецелесообразным.

М. Лутай высоко оценил появление на отечественном рынке серии нитратов отечественного производства. Дикор Лонг (НПФ «Микрохим») — таблетированный препарат с модифицированным высвобождением изосорбида динитрата, в котором применена технология микропеллитирования, эффективен у пациентов с ИБС с целью профилактики приступов стенокардии.

Аэрозольная форма изосорбида динитрата — спрей Изо-Мик™ — содержит 300 доз активного вещества для сублингвального применения. Эта форма являет-

ся оптимальным выбором для купирования и профилактики приступов стенокардии. Парентеральную форму изосорбида динитрата (концентрат Изо-Мик®) применяют внутрикороноарно в интервенционной кардиологии — при проведении перкутанной транслюминальной ангиопластики.



Тему клинических аспектов применения органических нитратов в терапии при различных формах сердечно-сосудистой патологии кардиологической практики продолжил **Ю. Сиренко**.

Наряду с традиционным применением нитратов в качестве антиангинальных препаратов особую значимость представляет их применение в неотложной кардиологии при таких жизнеугрожающих состояниях, как гипертонический криз (ГК) и острая сердечная недостаточность (ОСН). При этом для осложненного ГК критичным является необходимость безотлагательного снижения артериального давления (АД) в течение 1-го часа с применением внутривенной инфузионной терапии. Для купирования осложненного ГК применяют инфузионные формы нитропруссида натрия, нитроглицерина и изосорбида динитрата. При неосложненном ГК предпочтительным является применение пероральных, в особенности буккальных и сублингвальных форм, обеспечивающих быстрое наступление антигипертензивного эффекта.

Еще одной нишей применения нитратов является ОСН, при которой представители этого класса препаратов обеспечивают артериальную и венозную вазодилатацию, снижая пред- и постнагрузку на миокард. Рекомендации относительно целесообразности внутривенного инфузионного введения нитратов при застойных явлениях в легких либо отеке легких отражены в клинических рекомендациях Европейского кардиологического общества 2014 г. (класс доказательности IIa).

Появление на рынке Украины внутривенных инфузионных и аэрозольных форм изосорбида динитрата, обеспечивающего более продолжительный фармакологический эффект в сравнении с нитроглицерином, «вооружило» врачей амбулаторно-поликлинического и стационарного звена,

а также службы экстренной медицинской помощи эффективным фармацевтическим арсеналом для оказания оптимальной терапии. Можно с уверенностью утверждать, что сублингвальный спрей изосорбида динитрата Изо-Мик™ (НПФ «Микрохим») должен быть включен в арсенал средств службы неотложной помощи Центров первичной медико-санитарной помощи, доврачебных и процедурных кабинетов амбулаторий общей практики — семейной медицины. Парентеральная форма изосорбида динитрата для инфузионного введения — концентрат для приготовления раствора Изо-Мик® (НПФ «Микрохим») — необходимый препарат для оказания неотложной медицинской помощи в условиях стационара. При этом наличие обеих указанных форм является крайне желательным и необходимым в бригадах службы экстренной медицинской помощи. Ю. Сиренко отметил появление на фармацевтическом рынке серии нитратов отечественного производства в качестве позитивного прецедента, поскольку это тот редкий случай, когда фармацевтическая компания является производителем не только лекарственных форм, но и активной субстанции. Особого внимания заслуживает качественное и надежное устройство доставки в сублингвальном спрее Изо-Мик®, обеспечивающее точность дозировки и удобство применения, что имеет решающее значение при неотложных жизнеугрожающих состояниях.



Собственным опытом клинического применения нитратов производства НПФ «Микрохим» поделилась **В. Целуйко**. Клиническое исследование на собственной клинической базе

проведено более 10 лет назад по заданию Фармкомитета Министерства здравоохранения Украины. Цель исследования — сравнительная оценка эффективности таблетированного препарата Изо-Мик® с другими органическими нитратами. Исследование предполагало использование нагрузочных тестов и методик, позволяющих оценить переносимость физической нагрузки без развития симптомов коронарной недостаточности. Результаты показали, что исследуемый препарат

не только не уступает аналогам, но и многим параметрам превосходит их. В дальнейшем проведено еще одно сравнительное исследование — парентеральной формы нитрата, применяемого в неотложной кардиологии при таких состояниях, как ИБС, осложнившаяся развитием острого коронарного синдрома либо ИМ, ГК или ОСН. Препаратом сравнения выбрано аналогичное средство производства немецкой фармацевтической компании «Шварц Фарма». Результаты исследования подтвердили высокую эффективность инъекционной формы отечественного нитрата, не уступающую по основным характеристикам западному аналогу. В. Целуйко подчеркнула, что органические нитраты украинского производителя можно с уверенностью отнести к группе наиболее надежных и высокоэффективных лекарственных средств. Производство в нашей стране этой линейки нитратов в различных лекарственных формах можно без преувеличения считать предметом гордости отечественной фарминдустрии.

Подводя итоги интервью, можно отметить следующее:

1. Нитраты показаны пациентам с ИБС, у которых, несмотря на проведение терапии антиагрегантами, статинами и блокаторами β-адренорецепторов, сохраняются приступы болевой или безболевой ишемии миокарда, с целью их профилактики и повышения толерантности больных к физической нагрузке.

2. Применение нитратов обеспечивает у пациентов с ИБС:

- купирование приступов стенокардии;
- снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии;
- повышение толерантности к нагрузке, увеличение времени до появления стенокардии и уменьшения депрессии сегмента ST на электрокардиограмме при нагрузке.

3. Препараты изосорбида динитрата обладают более широким спектром антиангинального действия, обусловленного влиянием двух метаболитов — изосорбида-2-мононитрата и изосорбида-5-мононитрата.

4. Ценовая доступность, высокое качество, клиническая эффективность и хорошая переносимость обеспечили препаратам отечественного производителя высокий покупательский рейтинг, а также доверие пациентов и практических врачей.

#### Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

**Дикор Лонг**

Р.с. № UA/11012/01/01, № UA/11012/01/02, № UA/11012/01/03 от 21.09.2010 г.

**Состав.** 1 таблетка содержит 20; 40 или 60 мг изосорбида динитрата. **Побочные реакции:** рефлекторная тахикардия, артериальная гипотензия в положении стоя, слабость, головная боль, головокружение, сонливость.

**Изо-Мик® концентрат для приготовления раствора**

Р.с. № UA/3186/02/02 от 18.01.2013 г.

**Состав.** 1 мл концентрата содержит 1 мг изосорбида динитрата. **Побочные реакции:** артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, обострение/повышение частоты приступов стенокардии, нарушение сердечного ритма, тошнота, изжога, запор, слабость, заторможенность, гипергидроз, сонливость, сухость во рту, ощущение жара и др.

**Изо-Мик™ спрей сублингвальный**

Р.с. UA/2621/01/01 от 26.11.2009 г.

**Состав.** В одной дозе препарата объемом 0,05 мл содержится 1,25 мг изосорбида динитрата. **Побочные реакции:** артериальная гипотензия, тахикардия, брадикардия, изжога, слабость, сонливость, головокружение, головная боль и др.

**Фармакотерапевтическая группа.** Органические нитраты. **Код АТС.** C01D A08. **Фармакологические свойства.** Изосорбида динитрат действует как донор оксида азота, который приводит к расслаблению гладких мышц сосудов путем стимуляции гуанилатциклазы и последующему повышению концентрации внутриклеточного цГМФ.

**С информацией о препаратах в полном объеме можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.**