

**Н.А. Горчакова<sup>1</sup>, И.Э. Кузнецов<sup>2</sup>, Е.А. Науменко<sup>2</sup>, Д.С. Олейников<sup>3</sup>**  
<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев  
<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр «Фармбиотест»  
<sup>3</sup>Фармацевтическая компания «Микрохим»

## Дикор лонг — отечественный препарат изосорбида динитрата пролонгированного действия

Применение пролонгированных форм изосорбида динитрата позволило оптимизировать фармакокинетический профиль и снизить пиковые концентрации действующего вещества при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Создание отечественным производителем препарата Дикор лонг, биоэквивалентного оригинальному, характеризующегося хорошей переносимостью и безопасностью, открывает возможности более эффективного терапевтического контроля ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** Дикор лонг, пролонгированные формы, изосорбида динитрат, ишемическая болезнь сердца.



Горчакова Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

### Исторический аспект

История синтеза и внедрения нитровазодилаторов в клиническую практику полна курьезов и случайных открытий. Нитроглицерин синтезирован профессором Туринского университета Асканио Собrero в 1847 г., который в те годы был аспирантом из-

вестного профессора Теофила Пелуза и занимался нитрованием целлюлозы. Сильнейшая головная боль вследствие помещения на язык мизерного количества нитроглицерина, впервые описанная А. Собrero, послужила поводом для начала его медицинского применения в 1849 г. Константином Герингом в качестве гомеопатического средства при головной боли, основываясь на принципе «подобное лечит подобное». Другой ученик Т. Пелуза, Альфред Нобель, оценив потенциал нитроглицерина, в течение последующих 40 лет своей жизни и деятельности в корне изменил технологии горнодобывающей и оборонной отрасли, но по иронии судьбы, в зрелом возрасте, тяжело страдая от приступов стенокардии, отказывался от терапии нитроглицерином. Физико-химические свойства нитроглицерина изучал академик Н.Н. Зинин, который работал на кафедре физики и химии Медико-хирургической академии (Санкт-Петербург) и предложил идею создания взрывчатого вещества на основе нитроглицерина А. Нобелю. Фармакологические свойства нитроглицерина описали судебный медик и фармаколог Е.В. Пеликан и известный украинский ученый-фармаколог, уроженец Киева, В.И. Дыбковский (Чекман І.С., 2014). К мо-

менту установления антиангинального действия нитроглицерина лондонским врачом Вильямом Мурелом в 1876 г., препарат уже был включен в Британскую фармакопею как антигипертензивное средство. В 1879 г. В. Мурел опубликовал статью в журнале «Lancet», где обобщил трехлетний опыт применения нитроглицерина у больных стенокардией. В 1960-х годах В.В. Закусовым и Н.В. Кавериной установлен центральный «клофелиноподобный» механизм действия нитратов.

Открытие современного механизма вазорелаксирующего действия нитратов в определенной степени также оказалось случайным. В 1980 г. американский фармаколог из Университета штата Нью-Йорк (State University of New York), США, Р. Ферчготт и его ассистент Дж. Завадский изучали расслабляющее влияние ацетилхолина на сосудистые полоски и получали противоречивые результаты: эффект то проявлялся, то отсутствовал. Результаты анализа позволили установить, что причиной этого было повреждение эндотелия при препарировании сосудов: возникло предположение о существовании эндотелиального фактора расслабления, что дало толчок к дальнейшим поискам и открытию не только NO-зависимого механизма вазорелаксирующего действия нитратов (Нобелевская премия по медицине 1998 г. совместно с Луисом Игнарро и Феридом Мурадом) (Rubin R.P., 2003), но и открытия нового класса сигнальных молекул.

### Механизм действия и терапевтический спектр органических нитратов

Нитраты являются эндотелийнезависимыми препаратами и оказывают влияние благодаря образованию NO — аналога эндотелийзависимого фактора релаксации, активирующего гуанилциклазу, способствуют образованию циклического гуанозинмонофосфата, что установлено Ф. Мурадом, Ш. Катсуки, В. Арнольдом в 1976 г. Циклический гуанозинмонофосфат вызывает

ет фосфорилирование протеинкиназы, уменьшение количества свободного кальция, дефосфорилирование легких цепей миозина гладких мышц, повышение в них уровня простаглицлина. В результате расслабляются преимущественно венозные и системные артериальные сосуды, в том числе пораженные атеросклерозом. Это ведет к снижению пред- и постнагрузки на сердце, уменьшению диастолического давления в полости левого желудочка, снижению систолического напряжения его стенок. При этом понижается потребность миокарда в кислороде, улучшается перфузия, особенно в субэндокардиальных слоях, уменьшается спазм коронарных артерий, улучшается коронарное кровообращение, происходит его перераспределение в ишемизированные участки миокарда. Нитраты могут понижать артериальное давление, вызвать рефлекторную тахикардию, уменьшать давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление в правом предсердии, что способствует



Кузнецов Игорь Эрнестович — доктор биологических наук, профессор, директор Клинико-диагностического центра «Фармбиотест»



устранению симптоматики острой левожелудочковой недостаточности, инфаркта миокарда. Эффективность нитратов связана с антитромбоцитарным и, возможно, антиатеросклеротическим эффектами (Мойбенко А.А. и соавт. (ред.), 2008; Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2009; Münzel T. et al., 2011).

Украинские ученые А.А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко, О.Ю. Гарматина выявили возможные механизмы влияния NO на сократительную функцию миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе при инфаркте миокарда, а также после ишемии (Панчишин Ю.М. и соавт., 2013). Метаболические эффекты нитроглицерина при экспериментальном инфаркте миокарда выявлены И.С. Чекманом, Л.И. Казак (Чекман И.С., 2014).

Известно, что при лечении пациентов с ИБС врачи стараются снизить частоту приступов стенокардии, увеличить продолжительность жизни больных, ее качество, предотвращая тяжелые осложнения, смерть. Несмотря на универсальность механизма действия и основных фармакодинамических эффектов органических нитратов, между различными препаратами этой группы существуют отличия, что касается не только самих медикаментов, но и их лекарственных форм относительно показателей фармакокинетики (биодоступности, периода полувыведения). В настоящее время для лечения пациентов с ИБС нашли применение три препарата группы органических нитратов — нитроглицерин (тринитрат глицерина), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида мононитрат (Лутай М.И., 2004; Jansen R. et al., 2006; Лизогуб В.Т., Кузько Н.В., 2007; Жиляев Е.В., 2010; Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., 2012).

Открытие ИСДН, также как и нитроглицерина, оказалось побочным продуктом научного поиска, который велся совсем в другом направлении. В 1930-х годах на кафедре фармакологии Медицинской школы Университета штата Мэриленд (University of Maryland School of Medicine), США, была развернута обширная программа исследований спиртов растительного происхождения и их ангидридов с целью поиска сахарозаменителей для больных сахарным диабетом. Часть полученных полиолов преобразовали в сложные нитроэфиры, у которых изучили сосудорасширяющие свойства и безопасность. Результаты исследования наиболее эффективного и безопасного нитроэфира сорбитола ИСДН опубликованы в 1939–1940 г. В 1939 г. в США Дж. Крантц и соавторы описали фармакологические свойства ИСДН. В 1946 г. Л. Голдберг и Л. Порджи провели двойное слепое исследование его антиангинальной эффективности. В 1947 г. в Швеции выпустили первый препарат ИСДН, а в 1959 и 1963 г. в США предложены аналоги. В серии клинических исследований, завершённых в 1960 г., продемонстрирована профилактическая ценность ИСДН при стенокардии за счет его значительно более длительного действия по сравнению с нитроглицерином.

ИСДН при приеме *per os* в форме таблеток или капсул всасывается в желудочно-кишечном тракте, начало действия — через 15–40 мин, максимальный эффект развивается через 1,5–2 ч. Продолжительность

действия составляет 4–6 ч. Препарат метаболизируется в печени и в крови, превращаясь в изосорбида-2-мононитрат и изосорбида-5-мононитрат. Период полувыведения составляет 4 ч. Выводится препарат с мочой почти полностью в виде метаболитов. Препарат показан для профилактики приступов стенокардии, в том числе постинфарктной, легочной гипертензии, для лечения пациентов с хронической застойной сердечной недостаточностью в комплексной фармакотерапии.

У лиц с ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) ИСДН в суточной дозе 80 мг после приема в течение 24 нед уменьшал количество приступов стенокардии и восстанавливал нарушенную, в зависимости от эндотелия, вазодилатацию плечевой артерии, что выражалось в увеличении реакции на стимуляцию повышенным кровотоком после кратковременной окклюзии (Сизова Ж.М. и соавт., 2015). При различных вариантах стабильной стенокардии применяют как ИСДН, так и изосорбида мононитрат, причем эффективность этих препаратов при адекватном режиме дозирования приблизительно одинаковая (Соляник Е.В. и соавт., 2011). У пациентов со стенокардией напряжения III–IV ФК в сочетании с гипертонической болезнью под влиянием ИСДН происходит увеличение общей вариабельности сердечного ритма, преимущественно за счет амплитуды гуморально-метаболических и симпатических волн при снижении симпатических. Под воздействием ИСДН отмечено перераспределение вегетативного спектра в сторону гуморально-метаболического симпатического паттернов регуляции при снижении парасимпатического, который в норме должен преобладать (Сафронова Э.А., Миронова Т.Ф., 2013). У 40 больных стабильной стенокардией напряжения, принимавших ИСДН в течение 3 мес, увеличение толерантности к физической нагрузке составило 15%, уменьшение степени депрессии сегмента ST — 27%, что ассоциировалось с уменьшением числа приступов стенокардии, необходимостью приема нитратов короткого действия и улучшением самочувствия на 13 и 18% к концу 1-го и 3-го месяцев соответственно (Глезер М.Г. и соавт., 2006).

### Пролонгированные формы ИСДН

Несмотря на то что препараты ИСДН — признанные средства для лечения стабильной стенокардии, отмечается рост интереса к пролонгированным формам ИСДН (Кардикет® ретард, Дикор лонг) ввиду их более высокой антиангинальной эффективности и меньшей частоты побочных эффектов за счет «выравнивания» фармакокинетического профиля и снижения пиковых концентраций действующего вещества в плазме крови пациентов, характерных для препаратов ИСДН с немедленным высвобождением. В рамках рандомизированного с вводимым плацебо-периодом исследования при применении пролонгированных форм ИСДН установлена их эффективность по данным велоэргометрических проб у пациентов со стенокардией напряжения и при сочета-

нии стенокардии напряжения с гипотензией (Идрисова Е.М. и соавт., 2002). При проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования выявлена высокая эффективность ИСДН пролонгированного действия при стабильной стенокардии напряжения в течение 4 нед (Идрисова Е.М. et al., 2003). Комбинированное применение пролонгированного ИСДН вместе с блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов помогает снизить частоту приступов стенокардии (Nesuka E.G., 2014). Применение пролонгированных нитратов с блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов и антагонистами кальция является оправданным и обеспечивает положительное влияние на прогноз и толерантность к физической нагрузке.

Оригинальным представителем ИСДН пролонгированного действия является препарат Кардикет® ретард («Schwarz pharma AG», Германия). В 1963 г. компания одной из первых в мире получила лицензию на производство препаратов ИСДН, а в 1969 г. впервые вывела на рынок пролонгированные формы ИСДН под указанным торговым наименованием. Отмечена клиническая и экономическая эффективность применения этого препарата с целью коррекции гемодинамических расстройств у пациентов с хроническими формами ИБС (Астахова З.Т., Соплебенко А.В., 2006). В результате исследования КАРДЕН установлено, что включение в схему терапии при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности ИСДН внутривенно, с дальнейшим переходом на пероральную пролонгированную форму, способствует более быстрому преодолению застойных явлений в малом круге кровообращения, более выраженному повышению фракции выброса левого желудочка, не сопровождается повышением риска развития артериальной гипертензии, не ограничивает возможности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (Воронков Л.Г. и соавт., 2005). По завершению периода патентной защиты этого препарата возник вопрос разработки генериков, однако на постсоветском пространстве успешно преодолеть технологические трудности, связанные с созданием препарата аналогичного оригинальному, удалось только одной компании — НПФ «Микрохим», расположенной в городе Рубежное Луганской области (Украина). В нашей стране препарат зарегистрирован в сентябре 2010 г. под коммерческим названием Дикор лонг, таблетки пролонгированного действия по 20; 40 и 60 мг. В последние годы препарат зарегистрирован под тем же названием и в ряде стран СНГ.

Успех был неслучайным, поскольку с момента создания НПФ «Микрохим» фокусировалась на собственном производстве субстанций органических нитратов, разработав и построив для этого несколько оригинальных промышленных установок. Многолетний опыт коллектива технологической лаборатории этой компании, разработавшей более десятка различных лекарственных форм органических нитратов, позволил воспроизвести профиль высвобождения оригинального препарата и технологию его производства при отсутствии какой-либо информации

о технологических процессах, применяемых компанией «Schwarz pharma AG».

**Дикор лонг:  
путь от оригинального  
препарата  
к высококачественному  
генерику**

Препарат Кардикет® ретард представляет собой матричную таблетку. Таблетки производят прямым прессованием порошковой смеси ИСДН и инертного наполнителя с полимером (поливинилацетатом). При прессовании полимер образует матричную структуру, в которую заключены кристаллы ИСДН. При попадании в водную среду высвобождение действующего вещества происходит за счет диффузии и постепенного разрушения матрицы. Технология матричных таблеток достаточно проста и экономична. Однако матричные таблетки имеют и свои существенные недостатки. Прочность матричной таблетки и профиль ее растворения зависит от давления прессования таблеточной массы. Недопрессованная таблетка может привести к быстрому высвобождению действующего вещества и вызвать передозировку. В свою очередь, слишком высокое давление прессования зачастую приводит к запаздыванию высвобождения и риску неэффективности препарата.

Разработка пролонгированного препарата Дикор лонг могла быть осуществима с помощью двух различных подходов: получение матричной таблетки или мультидозированной лекарственной формы, производство которой является более дорогостоящим, но продукт — более надежным в биофармацевтическом отношении. Последний подход позволяет включать в лекарственную форму частицы с различной кинетикой растворения. Меняя их соотношение, можно управлять суммарным профилем растворения действующего вещества: комбинация различных микрогранул позволяет воспроизвести практически любой целевой профиль растворения.

Первоначально изучена кинетика растворения референтного препарата *in vitro* в средах с различным рН, и на основании полученных данных определен целевой профиль растворения. Далее разработаны несколько типов микрогранул с индивидуальным профилем растворения — от немедленного (в течение нескольких минут) до длительного ( $\geq 12$  ч) высвобождения. Для достижения требуемого профиля растворения таблетки, с помощью разработанной НПФ «Микрохим» компьютерной программы, рассчитано необходимое соотношение микрогранул в готовой лекарственной форме и подобрана комбинация, обеспечивающая минимальное отклонение результирующего профиля высвобождения от заданной кривой.

При производстве препарата Дикор лонг используют три вида микрогранул:

- немедленного высвобождения, содержащие активный компонент в свободной форме, не удерживаемый каким-либо полимером (время высвобождения действующего вещества из таких гранул не превышает 1 ч);

- продленного высвобождения (матричные гранулы), содержащие активный компонент, заключенный в полимерную матрицу (время высвобождения действующего вещества из таких гранул зависит от вида полимера и его количества (2–8 ч)) (рис. 1);
- длительного высвобождения, содержащие активный компонент, заключенный в полимерную матрицу, и дополнительно покрытый полупроницаемой полимерной оболочкой (время высвобождения действующего вещества из таких гранул составляет  $\geq 12$  ч) (рис. 2).

Кроме микрогранул с действующим веществом, в состав таблеточной массы входят вспомогательные (компенсационные) гранулы, препятствующие разрушению микрогранул ИСДН при прессовании. Благодаря такому подходу давление при таблетировании не влияет на профиль высвобождения действующего вещества (рис. 3).

Для доказательства биоэквивалентности указанных препаратов проведено рандомизированное открытое сравнительное перекрестное исследование с двумя этапами на фоне достигнутого стационарного состояния при курсовом приеме пяти последовательных доз препаратов в разовой дозе 60 мг здоровыми добровольцами.

К проведению исследования был привлечен Клинико-диагностический центр «Фармбиотест» (г. Рубежное, Луганская обл.), который специализируется на проведении фармакокинетических исследований, а также мониторинге уровня лекарственных препаратов в крови пациентов. Центр располагает стационарным отделением на 36 коек, биоаналитической лабораторией, оснащенной хромато-масс-спектрометрическим оборудованием, набором лицензионных программ для расчета фармакокинетических показателей и статистической обработки данных, а также современной клинико-диагностической лабораторией, выполняющей полный спектр клинических лабораторных исследований, включая генодиагностику.

В данное исследование включены 20 здоровых добровольцев обоих полов (15 мужчин и 5 женщин). Средний возраст участников составил  $30,15 \pm 7,11$  года, индекс массы тела —  $19,23 - 28,91$  кг/м<sup>2</sup> (в среднем  $22,60 \pm 3,08$  кг/м<sup>2</sup>). Вычисленные 90% доверительные интервалы для отношения средних геометрических значений равновесной максимальной концентрации ( $C_{max,ss}$ ) в плазме крови составили 81,54–103,45%, а для отношения средних геометрических значений равновесной AUC в интервале дозирования ( $AUC_{(0-1)}$ ) — 85,89–103,22%, что свидетельствует о том, что в условиях достигнутого стационарного состояния исследуемые препараты являются биоэквивалентными, поскольку полученные отношения средних геометрических значений находятся в пределах 80–125%.

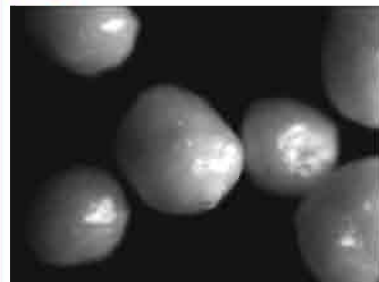
Терапевтическая взаимозаменяемость препаратов Кардикет® ретард и Дикор лонг доказана в открытом рандомизированном с параллельным контролем клиническом исследовании терапевтической эквивалентности, которое проводили на базе кафедры

Рис. 1



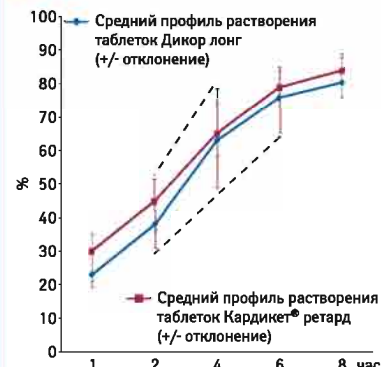
Микрогранулы продленного высвобождения

Рис. 2



Микрогранулы длительного высвобождения

Рис. 3



Сравнение среднего профиля растворения препаратов Кардикет® ретард и Дикор лонг

общей практики (семейной медицины) и компьютерных технологий Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца под руководством профессора О.Н. Гириной в 2010 г. В нем участвовали 100 пациентов с ИБС обоих полов в возрасте 30–65 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по классификации Канадского кардиологического общества. Применение препарата Дикор Лонг в дозе 1 таблетка (60 мг) 1 раз в сутки в течение 14 дней способствовало достаточному антиангинальному эффекту у большинства пациентов, который выражался в снижении частоты и уменьшении выраженности приступов стенокардии, уменьшении количества таблеток нитроглицерина, принимаемых для купирования приступов ангинозной боли, а также повышении толерантности к физической нагрузке. Продемонстрирована терапевтическая эквивалентность таблеток Дикор лонг и референтного препарата Кардикет® ретард, а также хорошая пере-

носимість і безпеку тестуємого препарату (Гирина О.Н., 2014).

### Заключення

Со времени начала применения нитроглицерина интерес и внимание к препаратам органических нитратов не ослабевает. Актуальность применения нитропрепаратов при лечении пациентов с ИБС возрастает с разработкой лекарственных средств пролонгированного действия. Их применение не только помогает уменьшить количество приступов стенокардии и повысить толерантность к физической нагрузке, но также благоприятно воздействует на формирование насосной функции левого желудочка сердца, в том числе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Все вышеперечисленное подтверждает значимость представленного на отечественном рынке пролонгированного препарата ИСДН Дикор лонг. Эффективность препарата, доказанная в клинических исследованиях, проведенных с участием лиц с ИБС, позволяет процитировать D. Yellow: «Миокард пытается что-то подсказать нам, и теперь наша задача услышать его и приспособить его потребности к нашей пользе».

### Список использованной литературы

**Астахова З.Т., Соглененко А.В.** (2006) Метод раздельной клинической и экономической оценки эффективности медикаментозной коррекции гемодинамических расстройств у больных хроническими формами ишемической болезни сердца. Вестн. новых мед. технологий, 13(3): 187–188.

**Ворожков Л.Г., Багрий А.Э., Ватаман Э.Б. и др.** (2005) Протокол и результаты международного кооперативного исследования КАРДЕН (КАРДикет при ДЕКомпенсации хронической сердечной Недостаточности). Укр. кардіол. журн., 2: 52–56.

**Гирина О.Н.** (2014) Клинические и гемодинамические эффекты препарата ДИКОР ЛОНГ (изосорбида динитрат) у пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Укр. мед. часопис, 4(102): 47–49 (<http://www.umj.com.ua/article/77196>).

**Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В., Сайгигов Р.Т.** (2006) Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии бета-адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваск. терап. профил., 4: 57–64.

**Жилев Е.В.** (2010) Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты. Consilium medicum Ukraina, 4(7): 20–24.

**Идрисова Е.М., Кладиева Е.А., Боровкова Н.В. и др.** (2002) Изосорбида динитрат и молсидомин пролонгированного действия при лечении стенокардии напряжения у больных с артериальной гипотонией. Терапевт. арх., 74(6): 63–66.

**Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.** (2012) Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Монография. Мед. информ. агентство, Москва, 272 с.

**Лизогуб В.Т., Кузько Н.В.** (2007) Ишемическая болезнь сердца. Здоров'я, Киев, 432 с.

**Лугай М.И.** (2004) Профилактика и медикаментозное лечение больных ишемической болезнью сердца. Журн. практ. лікаря, 1: 28–37.

**Лугай М.И., Лысенко А.Ф.** (2009) Органические нитраты в лечении стенокардии. Рацион. фармаколог., 3(12): 18–20.

**Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. (ред.)** (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наук. думка, Киев, 520 с.

**Панчишин Ю.М., Сисин О.Я., Якубенко Ю.П.** (2013) Нитропрепараты в кардиологии. Рацион. фармаколог., 4: 19–22.

**Сафронова Э.А., Миронова Т.Ф.** (2013) Воздействие изосорбида динитрата на пейсмерную активность синусоватриального узла у пациентов со стабильной стенокардией III и IV функциональных классов с сопутствующей гипертонической болезнью. Казан. мед. журн., 94(6): 793–798.

**Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С.** (2015) Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и нитроглицерина на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 65(2): 10–15.

**Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И., Якужная Е.В.** (2011) Обоснование выбора органических нитратов в антиангинальной терапии стабильной стенокардии. Рос. кардиол. журн., 5: 47–51.

**Чекман І.С.** (2014) Історія лікознавства. ПВП «Задруга», Київ, 256 с.

**Идрисова Е.М., Боровкова Н.В., Кладиева Е.А. et al.** (2003) Nitrate in therapy of effort angina in hypotensive patients. Klin. Med. (Mosk.), 81(11): 54–58.

**Jansen R., Cleophas T.J., Zwinderman A.H., Niemeijer M.G.** (2006) Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity. Am. J. Ther., 13(3): 188–191.

**Münzel T., Daiber A., Gori T.** (2011) Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. Circulation, 123(19): 2132–2144.

**Nesukay E.G.** (2014) Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. Укр. кардіол. журн., 2: 43–47.

**Rubin R.P.** (2007) A brief history of great discoveries in pharmacology: in celebration of the centennial anniversary of the founding of the American

Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pharmacol. Rev., 59(4): 289–359.

### Дикор лонг — вітчизняний препарат ізосорбїду динїтрату пролонгованої дії

**Н.О. Горчакова, І.Е. Кузнецов, О.О. Науменко, Д.С. Олейников**

**Резюме.** Застосування пролонгованих форм ізосорбїду динїтрату дозволило оптимізувати фармакокінетичний профіль і знизити пікові концентрації діючої речовини при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Створення вітчизняним виробником препарату Дикор лонг, біоеквівалентного оригінальному, що характеризується хорошою переносимістю і безпекою, відкриває можливості більш ефективного терапевтичного контролю ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** Дикор лонг, пролонговані форми, ізосорбїду динїтрат, ішемічна хвороба серця.

### Dikor long — domestic prolonged form of the isosorbide dinitrate

**N.A. Gorchakova, I.E. Kuznetsov, E.A. Naumenko, D.S. Oleynikov**

**Summary.** The use of prolonged forms of the isosorbide dinitrate allows to optimize the pharmacokinetic profile and reduce the active ingredient peak concentrations in the blood of patients with the coronary heart disease. The drug Dikor long, created by domestic manufacturer, proved to be bioequivalent to the brand drug and demonstrate good tolerability and safety, that opens possibility of more effective therapeutic control of coronary heart disease.

**Key words:** Dikor long, prolonged forms, isosorbide dinitrate, coronary heart disease.

### Адрес для переписки:

Горчакова Надежда Александровна  
01601, Киев, бульв. Т. Шевченко, 13  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра фармакологии

Получено 16.12.2015

### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

#### Дикор лонг

Р.с. № UA/11012/01/01, № UA/11012/01/02 і № UA/11012/01/03 от 25.05.2015 г.

#### Кардикет® ретард

Р.с. № UA/4491/01/01, № UA/4491/01/02 і № UA/4491/01/03 от 06.07.2011 г.

**Состав.** Таблетки пролонгированного действия, содержащие изосорбида динитрата 20; 40 или 60 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Вазодилаторы, применяемые в кардиологии. Органические нитраты. Код АТС. C01D A08. **Фармакологические свойства.** Изосорбида динитрат действует как донор NO. Вызывает релаксацию гладких мышц сосудов, что ведет к вазодилатации. Расширение вен способствует венозному депонированию крови и уменьшает венозное возвращение к сердцу; таким образом снижается желудочковое конечное диастолическое давление и объем (преднагрузка). Действие на артерии, а при высших дозах — на артериолы приводит к снижению системного сосудистого сопротивления (постнагрузка). Это, в свою очередь, улучшает функцию сердца. Влияние как на пред-, так и на постнагрузку приводит к уменьшению потребления сердцем кислорода. Изосорбида динитрат вызывает перераспределение кровотока к субэндокардиальным отделам сердца в условиях атеросклеротического поражения. Последний эффект, возможно, объясняется селективной дилатацией крупных коронарных сосудов. Дилатация коллатеральных артерий, вызванная нитратами, может улучшать перфузию миокарда при стенозе сосудов. Кроме этого, препарат противодействует появлению и устраняет коронарный спазм. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью улучшает гемодинамику в покое и при нагрузке. **Показания.** Лечение и профилактика стенокардии (в том числе после инфаркта миокарда); лечение тяжелой хронической сердечной недостаточности в комбинации с гликозидными, диуретическими, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. **Побочные реакции.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: рефлекторная тахикардия, гипотензия в положении стоя, в том числе ортостатические реакции; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота; со стороны центральной нервной системы: головная боль, выраженность которой постепенно уменьшается при последующем применении препарата, головокружение, сонливость; общие: слабость и др.

С полной информацией о препаратах можно ознакомиться в инструкциях по медицинскому применению.