

Т.М. Соломенчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

# Сучасні клінічні та фармакологічні аспекти застосування органічних нітратів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця

Незважаючи на широке впровадження у практику сучасних методів реваскуляризації міокарда і застосування високоєфективних лікарських засобів зі здатністю знижувати ризик кардіоваскулярних ускладнень і смертності, більш ніж третина хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (а в Україні — це понад 80%) потребує антиангінальної терапії. У статті узагальнено сучасні підходи до застосування органічних нітратів — антиішемічних лікарських засобів, здатних впливати на два головні патогенетичні механізми розвитку ішемічної хвороби серця: зменшувати потребу міокарда в кисні за рахунок зниження перед- і післянавантаження та збільшувати доставку кисню в тканини міокарда, особливо в його ішемізовані ділянки. Обґрунтовано вибір конкретних нітратів на основі їх фармакологічних властивостей, клінічної доцільності та відомостей сучасних клінічних настанов.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стенокардія, нітрати, ізосорбиду динітрат, Дикор лонг.

## Актуальність проблеми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — головна причина смертності населення економічно розвинутих країн світу і, згідно з висновками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, залишатиметься такою й надалі (Mathers C.D., Loncar D., 2006). Відомо, що розвиток ІХС значно погіршує якість життя і життєвий прогноз пацієнта. Висока частота виникнення атеротромботичних ускладнень — інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, коронарної смерті, серцевої недостатності (СН) — зумовлює істотне зниження працездатності пацієнтів та суттєве зменшення тривалості їх життя.

За даними офіційної статистики, в Україні налічується понад 9 млн хворих на ІХС. Найбільш поширена клінічна форма захворювання — стабільна стенокардія. У більшості європейських країн захворюваність на стенокардію становить близько 20–40 тис. на 1 млн населення. Рівень щорічної смертності в осіб із цим діагнозом становить близько 2–3% (Task Force Members et al., 2013). За відсутності відповідного лікування ймовірність ІМ або коронарної смерті у наступні 5 років після виникнення перших проявів стенокардії зростає ще більше і перевищує 50%. Значно погіршує прогноз перенесене атеротромботичне ускладнення, яке підвищує ризик повторної судинної події у 5–9 разів, причому не тільки в коронарному, але й інших артеріальних басейнах (NCEP, 1994).

## Симптоми стенокардії як незалежний предиктор смертності хворих на ІХС

Незважаючи на широке впровадження у практику інтервенційних реваскуляриза-

ційних методів, основою лікування хворих на ІХС залишається фармакотерапія (Boden W.E. et al., 2007). Застосування лікарських засобів (ЛЗ) (антиагрегантів, інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статинів, блокаторів β-адренорецепторів тощо), які мають доведену здатність сповільнювати коронароатерогенез і спричиняти його зворотний розвиток, зменшувати ризик атеротромботичних подій і знижувати частоту кардіоваскулярних подій, дозволяє істотно покращувати прогноз хворих і збільшувати тривалість їх життя (Task Force Members et al., 2013). Однак, як свідчать дані сучасних обсерваційних досліджень (CLARIFY Registry), ангінозні напади та безболіова ішемія міокарда все одно часто розвиваються у значній частці пролікованих хворих (у 20 і 25,8% відповідно) і потребують додаткового призначення відповідних антиангінальних препаратів (Steg P.G. et al., 2014). Приблизно 63% хворих відмічають >5 нападів стенокардії на тиждень, а частка тих, у кого розвивається 10–20 нападів на тиждень, становить >25% (Оганов Р.Г. и соавт., 2003; Eastaugh J.L. et al., 2005). Аналіз особливостей перебігу стабільної ІХС серед українських пацієнтів, включених у реєстр CLARIFY, засвідчив достовірно тяжчий їх клінічний статус порівняно з рештою обстежених. Напади стенокардії на фоні лікування відмічали у 86% хворих, причому у 36% осіб вони відповідали функціональному класу (ФК) III і вище за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, тобто у кожного 2–3-го пацієнта з ІХС в Україні симптоматика мала виражений характер (Лутай М.И. и соавт., 2013).

Незалежно від виду проведеного лікування (фармакотерапія, аортоко-

ронарне шунтування, черезшкірне коронарне втручання), епізоди болівої та безболівої ішемії на фоні стабільної стенокардії залишаються значущим незалежним предиктором смерті або ІМ (відношення ризиків 1,634;  $p=0,0019$ ) (Farzaneh-Far A. et al., 2012). Чим тяжча стенокардія і, відповідно, чим більший ступінь обмеження фізичної активності (або ФК стенокардії), тим вищий ризик смерті хворого, причому незалежно від його віку, раси, освіти, наявності цукрового діабету, СН, перенесеного ІМ або попередньої коронарної реваскуляризації. Порівняно з особами без обмежень фізичної активності у пацієнтів з невеликим її зниженням (ФК II) відмічали підвищення ризику смерті на 27%, у хворих із помірним і вираженим обмеженням (ФК III–IV) — 61 та 250% відповідно (Mozaffarian D. et al., 2003).

Симптоми стенокардії та ознаки ішемії міокарда, в тому числі її безболівої форми, залишаються основним показанням до включення у схему лікування антиангінальних ЛЗ, насамперед органічних нітратів. Висока ефективність цих препаратів дозволяє застосовувати їх як для профілактики, так і для усунення ангінозних нападів у хворих зі стабільною стенокардією напруження. Доведено, що після прийому нітропрепаратів значно скоро-



чується кількість нападів стенокардії і підвищується толерантність до фізичного навантаження, включаючи тривалість витримування навантаження до появи болю та/або ішемічних змін на електрокардіограмі, а також істотно покращується якість життя пацієнтів (Коваленко В.Н. (ред.), 2008). Сьогодні нітрати широко застосовують у світовій лікарській практиці.

### Механізм дії органічних нітратів

Основні представники групи органічних нітратів — гліцерину тринітрат (нітрогліцерин — НГ), ізосорбїду динітрат (ІСДН) та його основний метаболіт — ізосорбїду мононітрат (ІСМН). У всіх ЛЗ групи органічних нітратів однаковий механізм дії. Вони належать до ендотеліально-незалежних змішаних вазодилаторів. Антиангінальний ефект нітратів реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні та поліпшення його коронарної перфузії.

Нітрати виявляють свою активність після низки метаболічних перетворень, у результаті яких вивільняється оксид азоту (NO) — медіатор, який відіграє важливу роль у забезпеченні нормальної функції ендотелію судин. NO бере участь у регуляції тону судин, міграції й проліферації клітин м'язового шару артеріальної стінки артерій, має дезагрегантні властивості, стимулює вивільнення простагліцину ендотеліоцитами і пригнічує синтез тромбоксану А<sub>2</sub>, що посилює вазодилатацію (Коваленко В.Н. (ред.), 2008; Стуров Н.В. і соавт., 2010).

Основний механізм дії нітратів пов'язаний зі здатністю NO розслаблювати гладком'язові клітини судин, розширюючи таким чином периферичні артерії та вени. У невисоких дозах нітрати розширюють переважно периферичні вени, що призводить до депонування крові у венозному руслі, зменшення переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом), зниження кінцевого діастолічного тиску та зменшення об'єму обох шлуночків. У результаті зменшення наповнення камер серця знижується напруження їх стінок, поліпшується кровообіг в субендокардіальних й інтрамуральних ділянках міокарда під час діастолі, посилюється кровопостачання ішемізованих зон серцевого м'яза. У високих дозах органічні нітрати діють і на артеріальні судини. Вони знижують тонус великих артерій, внаслідок чого зменшуються периферичний опір та післянавантаження на серце. Додатковий протішемічний ефект нітратів забезпечується також прямою дією на коронарні артерії. Нітрати розширюють колатеральні артерії в субендокардіальному шарі міокарда і покращують коронарний кровотік, посилюючи перфузію саме в ішемізованих ділянках міокарда. Селективна дилатація великих коронарних судин є найважливішим фактором оптимізації міокардіального кровотоку в зонах ішемії, оскільки малі/резистивні судини в цих ділянках і так максимально

розширені завдяки аденозин-опосередкованим компенсаторним механізмам ауторегуляції. Вплив нітратів на коронарне русло відрізняється від дії деяких інших вазодилаторів, які, розслаблюючи артерії як великого, так і малого калібру, сприяють перерозподілу кровотоку переважно в неішемізовані ділянки міокарда, внаслідок чого виникає феномен «коронарного обкрадання» (Коваленко В.Н. (ред.), 2008; Стуров Н.В. і соавт., 2010). Отже, на відміну від інших груп антиангінальних ЛЗ, органічним нітратам притаманна здатність впливати на два основні патогенетичні механізми ІХС: зменшувати потребу міокарда в кисні за рахунок зниження перед- і післянавантаження та збільшувати доставку кисню в тканини міокарда, особливо в його ішемізовані ділянки.

Окремі дослідники переконані, що «нітрати — це більше, ніж симптоматична терапія» (Kojda G., 2002). Необхідність застосування органічних нітратів у широкого кола хворих на ІХС зумовлена не лише швидким та передбачуваним антиішемічним ефектом внаслідок синтезу ендогенного NO, але й їх здатністю активувати «рідний» ендотеліальний NO (подібно до дії таких стимулів/медіаторів — активаторів NO, як фізична активність, попередники L-аргініну тощо). Це сприяє і посилює реалізацію ангіопротективних властивостей останнього. На фоні застосування нітратів поповнюються запаси дефіцитного при ІХС ендотеліально-залежного релаксуючого фактора (endothelium-derived relaxing factor), відбувається поліпшення фізіологічної активності ендотеліоцитів, які продукують ендогенний NO, спостерігається гальмування процесів атерогенезу (наприклад при тривалому застосуванні зменшується співвідношення товщини інтими — медіа) (Thadani U., 1997; Bode-Böger S.M., Kojda G., 2005; Стуров Н.В. і соавт., 2010; Евдокимова А.Г. і соавт., 2013). На відміну від нітратів, ефективність нітратоподібного донатора NO молсидому у дослідженні MEDCOR не виявилася вищою за плацебо в контексті основних тонометричних і біохімічних параметрів, за якими оцінювали ендотеліальну функцію при його тривалому застосуванні у хворих на стабільну ІХС (Barbato E. et al., 2015).

Прийом нітратів може зменшувати тромбогенний потенціал плазми крові шляхом поліпшення пластичності еритроцитів (Freedman J.E. et al., 1999; Стуров Н.В. і соавт., 2010; Евдокимова А.Г. і соавт., 2013). У деяких роботах описано властивості нітратів як модераторів фібринолізу. Нітрати оптимізують співвідношення тканинного активатора плазміногену і його інгібітору в плазмі крові, покращуючи гемодинаміку і пригнічуючи вплив NO на агрегацію та адгезію тромбоцитів (Abrams J., 1996; Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.), 2009; Стуров Н.В. і соавт., 2010). Антиагрегантні властивості нітратів підтверджені у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, а отримані результати вважають додатковим обґрунтуванням

застосування цих ЛЗ при лікуванні різних захворювань — ускладнень атеротромбозу (Zhou R.H., Frishman W.H., 2010). Ще одне з можливих пояснень антитромбоцитарного ефекту нітратів — їх синергізм із простагліцином, який, активуючи аденілатциклазу, підвищує рівень циклічного аденозинмонофосфату. Підвищення концентрації останнього в тромбоцитах викликає блокування рецепторозалежного збільшення концентрації кальцію, що також перешкоджає їх адгезії та агрегації (Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.), 2009).

Отже, органічні нітрати мають такі фармакологічні ефекти:

- знижують потребу міокарда в кисні (зменшують перед- і післянавантаження за рахунок розширення системних вен і артерій);
- збільшують і перерозподіляють коронарний кровотік на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження і усунення ішемічної контрактури міокарда);
- частково компенсують порушення ендотеліальної дисфункції в процесі вивільнення NO;
- покращують реологічні властивості крові (підвищують пластичність еритроцитів і пригнічують агрегаційну й адгезивну активність тромбоцитів);
- чинять опосередковану NO антиатеросклеротичну дію.

### Клінічні ефекти нітратів

Нітратам притаманний виражений антиангінальний, а точніше антиішемічний ефект, який проявляється у здатності запобігати появі ішемії, усувати або істотно знижувати її інтенсивність. Хоча вони не маютьведеного впливу на прогноз життя пацієнта з ІХС (наприклад після перенесеного ІМ), їх часто застосовують для лікування всіх видів стенокардії: стабільної стенокардії напруження, нестабільної стенокардії, варіантної стенокардії. Зокрема, у складі комбінованої терапії хворих на ІХС у країнах пострадянського простору нітрати застосовують у >85% випадків, а у США та низці європейських країн — у >60% (ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 1995; Стуров Н.В. і соавт., 2010; Евдокимова А.Г. і соавт., 2013; Andrikopoulos G. et al., 2014).

Антиангінальне лікування вважають успішним у разі повного або майже повного усунення нападів стенокардії та повернення хворого до нормальної фізичної активності (стенокардія ≤ФК I, коли больові напади виникають тільки при значних навантаженнях) і при мінімальних побічних ефектах терапії. Для цього в більшості випадків застосовують комбінацію різних груп антиангінальних ЛЗ. Нітрати добре комбінуються з блокаторами β-адренорецепторів або блокаторами кальцієвих каналів негідродіпіридинового ряду — ЛЗ, здатними знижувати частоту серцевих скорочень (ЧСС), доповнюючи й посилюючи сприятливі анти-



шемічні та нівелюючи небажані ефекти одне одного (Task Force Members et al., 2013). Наприклад, підвищення симпатичного тону і рефлекторне збільшення ЧСС при застосуванні нітратів усуваються дією блокувальних β-адренорецепторів. Водночас можливе збільшення розмірів порожнини лівого шлуночка (ЛШ) і кінцево-діастолічного тиску в ньому внаслідок зниження ЧСС на фоні терапії блокаторами β-адренорецепторів нівелюється відповідними ефектами пролонгованих нітратів (O'Rourke S.T., 2007). Органічні нітрати істотно посилюють протективні властивості інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), зокрема еналаприлу (на 50%) (Bode-Vöger S.M., Kojda G., 2005). У дослідженні GISSI-3 поєднання нітратів з іАПФ знижувало ризик смертності на 17% у пацієнтів з гострим ІМ (Thadani U., 1997).

Більша тропність нітратів до венозної, ніж до артеріальної стінки, та їх вираженіший вплив на ємнісні вісцеральні вени сприяє оптимізації процесів внутрішньо-серцевої гемодинаміки і супроводжується зменшенням задишки чи інших проявів СН, які часто виникають у хворих на ІХС. Згідно з даними окремих клінічних спостережень, у пацієнтів з достатнім антиішемічним ефектом нітратів, поряд зі зменшенням кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (у спокої в середньому на 25%, а при навантаженні — на 19%), реєструють зростання фракції викиду ЛШ на 10–12% у спокої та при фізичному навантаженні як після прийому НГ, так і після застосування пролонгованих форм ІСДН (Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.), 2009). Лікування нітратами пацієнтів із гострим ІМ на ранній стадії запобігає виникненню дилатації ЛШ, покращує його насосну функцію, а також знижує ризик розвитку шлуночкової аритмії. Зокрема, описано здатність нітропрепаратів знижувати проаритмічний потенціал міокарда шляхом зменшення різниці тривалості рефрактерних періодів нормальних та ішемізованих ділянок міокарда, що призводить до зниження ймовірності розвитку аритмії за механізмом re-entry на фоні їх застосування (Стуров Н.В. и соавт., 2010). У пацієнтів із хронічною СН пероральні нітрати поліпшують толерантність до фізичного навантаження, а при застосуванні ІСДН в комбінації з гідралазином — навіть підвищують їх виживаність (Thadani U., 1997; Bode-Vöger S.M., Kojda G., 2005; Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.), 2009).

### Особливості вибору та оптимального застосування органічних нітратів у клінічній практиці

Головна проблема, яка виникає при регулярній терапії нітратами, — поступове ослаблення їхньої дії та розвиток толерантності до них (Münzel T. et al., 2011; Boden W.E. et al., 2012). Ступінь толерантності істотно

варіює у різних хворих. Крім того, прийом нітратів може супроводжуватися таким побічним ефектом, як «нітратний» головний біль. Частота розвитку цього симптому не залежить від вибору представника групи нітратів — головний біль з'являється у більше ніж половини хворих після першого прийому препарату. Однак при продовженні терапії інтенсивність головного болю, як правило, зменшується, а нерідко й повністю зникає (Егоров В.А., Семенова Ю.Э., 2005).

Головний принцип терапії нітратами — забезпечити необхідну антиішемічну дію при максимально можливому зниженні ризику небажаних ефектів, насамперед розвитку толерантності до їхньої дії. Існує декілька гіпотез зниження чутливості до дії нітратів (Münzel T. et al., 2011):

- метаболічна (виснаження SH-груп, пригнічення перетворення нітратів в NO, підвищення активності фосфодіестерази);
- нейрогуморальна (контррегуляторна активація антагоніста NO: ендотеліну, реніну, ангіотензину, катехоламінів, тромбоксану тощо);
- оксидативний стрес (підвищення вмісту вільних радикалів) тощо.

Після відміни нітрату чутливість до нього зазвичай відновлюється протягом декількох днів. На розумінні зворотності цього явища ґрунтується головний спосіб запобігання розвитку звикання до цих ЛЗ — переривчасте застосування. Реалізувати на практиці цей принцип можна, призначаючи ЛЗ групи органічних нітратів диференційовано, залежно від особливостей перебігу ІХС у кожного конкретного пацієнта, тяжкості стенокардії, стабільності її перебігу та особливостей способу життя. Можливість застосувати різні лікарські форми нітратів дозволяє успішно впоратися із цим завданням (Егоров В.А., Семенова Ю.Э., 2005; Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.), 2009; Andrikopoulos G. et al., 2014). Крім того, як показали результати аналізу даних реєстру GRACE, застосування іАПФ, сартанів, L-аргініну та фолієвої кислоти може відновлювати чутливість до нітратів, покращуючи їхні судинні ефекти (Ambrosio G. et al., 2010; Münzel T. et al., 2011).

Якщо ангінозні напади виникають при значних фізичних навантаженнях (стенокардія напруження ФК I–II), необхідності у проведеної постійної терапії нітратами немає. Таким хворим слід призначати нітрати короткої дії під час

нападу або перед подіями, здатними спровокувати напад стенокардії, насамперед перед фізичними навантаженнями (Boden W.E. et al., 2012; Task Force Members, 2013). Для цього застосовують таблетки НГ або більш зручну лікарську форму — аерозоль НГ чи ІСДН, які забезпечують швидкий, вираженіший та триваліший антиангінальний ефект. Застосування нітратів короткої дії у формі аерозолю, згідно з сучасними рекомендаціями, має переваги при виборі способу доставки діючої речовини (Andrikopoulos G. et al., 2014) (таблиця).

Аерозольна форма нітратів (НГ та ІСДН) має низку безперечних переваг перед іншими лікарськими формами (Мазур Н.А., 2005; Верткин А.Л. и соавт., 2006), особливо для застосування в осіб літнього віку, до яких належить більшість пацієнтів з ІХС, зокрема:

- висока ефективність (подібна до ефективності парентеральних форм нітратів при меншій кількості побічних ефектів);
- швидкість усунення нападу стенокардії (швидкий ефект забезпечується більшою площею всмоктування слизової оболонки ротової порожнини та відсутністю у складі аерозольних ефірних олій, які уповільнюють всмоктування діючої речовини);
- більша тривалість дії (при застосуванні аерозолю ІСДН антиангінальний ефект зберігається до 2 год);
- точність дозування (1 натиснення — 1 доза);
- зручність та гігієнічність застосування (на відміну від труднощів, пов'язаних з відкриванням упаковки і вийманням дрібних і крихких таблеток, їх вкладанням під язик, коли у пацієнтів стресова ситуація, збільшується тремор рук, порушується тактильна чутливість чи координація рухів тощо);
- тривалий термін придатності — до 4 років (на відміну від таблетованої форми — до 3 міс після відкриття упаковки);
- можливість застосування у пацієнтів, з якими утруднений контакт внаслідок відсутності або порушення свідомості;
- переваги щодо всмоктування ЛЗ у хворих літнього віку, у яких відзначається зниження слиновиділення, що погіршує всмоктування таблетованих форм НГ).

При стенокардії напруження ФК III, коли напади виникають значно частіше,

Таблиця

Порівняльна характеристика основних фармакологічних властивостей нітратів, які застосовують для самопомогі при нападі стенокардії

| Основні фармакологічні властивості                     | Порівняння характеристик |               |                 |
|--|--------------------------|---------------|-----------------|
|  | НГ (таблетки)            | НГ (аерозоль) | ІСДН (аерозоль) |
| Швидкість всмоктування                                 | +                        | +++           | +++             |
| Швидкість антиангінального ефекту                      | +                        | ++            | +++             |
| Тривалість дії   | –                        | –             | +++             |
| Гігієнічність  | –                        | +++           | +++             |
| Зручність застосування                                 | –                        | +++           | +++             |
| Кількість доз в упаковці                               | +                        | ++            | +++             |
| Відсутність необхідності в особливих умовах зберігання | –                        | –             | +++             |

прийом нітратів повинен бути більш регулярним. Однак і в цьому випадку необхідно протягом доби забезпечити період, вільний від дії нітрату. Тому у таких хворих нітрати намагаються застосовувати в денний час (у період фізичної активності), уникаючи їх застосування вночі, коли в цьому немає необхідності. У такому разі перевагу надають ЛЗ помірно пролонгованої дії, переважно ІСДН.

При тяжкому перебігу стенокардії (ФК IV, за наявності нічних ангінозних нападів) нітрати призначають таким чином, щоб підтримувати ефект якомога довше впродовж доби. Для цього застосовують ЛЗ з пролонгованою дією, які призначають 2–4 рази на добу, однак при цьому різко зростає ризик розвитку толерантності (Егоров В.А., Семенова Ю.Э., 2005; Task Force Members et al., 2013).

З усіх пероральних органічних нітратів найбільшу ефективність виявляють ІСДН та його метаболіт — ІСМН. Дія ІСДН стабільніша, ніж НГ, він ефективний як при сублінгвальному застосуванні з метою усунення ангінозних нападів (у тому числі у формі аерозолу), так і при прийомі всередину для їх профілактики. Лікарські форми пероральних депо-НГ характеризуються низькою біодоступністю і не мають переваг перед ІСДН. У багатьох країнах їх взагалі не застосовують. ІСМН є метаболітом ІСДН, тому за ефективністю його можна порівняти з останнім. На сьогодні не існує переконливих доказів щодо істотних переваг ІСМН перед ІСДН.

За тривалістю антиангінального ефекту і швидкістю його розвитку нітрати розподіляють на (Евдокимова А.Г. і соавт., 2013):

- препарати короткої дії (до 1–2 год): НГ у формі таблеток (капсул) для прийому сублінгвально, аерозольні форми НГ та ІСДН;
- препарати помірно тривалої дії (2–6 год) — депо-НГ у формі таблеток, букальні форми НГ, ІСДН та ІСМН у формі таблеток (капсул);
- препарати пролонгованої дії ( $\geq 12$  год) — пластирі з НГ, ІСДН та ІСМН з модифікованим вивільненням у формі таблеток (капсул).

Дотримуючись принципу максимальної пролонгації антиішемічного ефекту нітратотерапії шляхом тривалого ритмічного застосування ЛЗ із найдовшим періодом напіввиведення, лікар наражає пацієнта на можливий швидкий розвиток толерантності до дії цих препаратів. При цьому потенційно сприятливі ефекти нітратів можуть бути зведені нанівець. Причому не тільки внаслідок зниження до них чутливості, але й розвитку оксидативного стресу на фоні безперервного введення нітрату, створення постійної надлишкової концентрації екзогенного NO, що набуває токсичних властивостей, і провокування ендотеліальної дисфункції (Zhou R.H., Frishman W.H., 2010; Boden W.E. et al., 2012). Тому при виборі ЛЗ групи органічних нітратів для кожного конкретного пацієнта необхідно здійснювати

оцінку не лише клінічних, але й фармакодинамічних, фармакоеконічних та інших параметрів діючої речовини.

З урахуванням сприятливих фармакологічних властивостей (наявність активних метаболітів, зокрема ІСМН), достатньої тривалості дії та достатнього безнітратного періоду, можливості застосування ЛЗ як для усунення ангінозних нападів (прості форми, аерозоль), так і для їх профілактики (пролонговані форми), плавного початку дії та меншого ризику/вираженості побічних ефектів (головного болю, гіпотензії, толерантності тощо), що забезпечує оптимальне співвідношення ефективності/безпеки, найбільш вдалим та клінічно доцільним вибором препарату групи органічних нітратів при стабільній ІХС є ІСДН. Можливості сучасних фармакологічних технологій дозволяють суттєво покращити вищеописані фармакологічні параметри та клінічні ефекти ІСДН. Наприклад, використана при виробництві вітчизняного препарату ІСДН з модифікованим вивільненням Дикор лонг технологія мікропелетування дозволяє досягати швидкої та водночас тривалішої дії ІСДН за рахунок поступового вивільнення діючої речовини з трьох видів мікрогранул (негайної, середньої та тривалої дії), забезпечуючи рівномірну (без піків) концентрацію ЛЗ у крові й достатній безнітратний період, що запобігає розвитку толерантності до нітратів, виникненню «нітратного» головного болю тощо при високій передбачуваній та відтворюваній клінічній ефективності (Еженедельник АПТЕКА, 2014). Крім того, в деяких фармакоеконічних дослідженнях ІСДН пролонгованої дії в дозі 40 мг виявився найкращим препаратом вибору з погляду співвідношення витрати/ефективності порівняно з іншими ЛЗ групи органічних нітратів (Соляник Е.В. і соавт., 2003).

Таким чином, нітрати короткої дії (для усунення нападу стенокардії) та ЛЗ помірно тривалої і пролонгованої дії (трансдермальний НГ, ІСДН та ІСМН — для профілактики ангінозних нападів) у комплексі з іншими антиангінальними ЛЗ (переважно блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів або недигідропрідиновими блокаторами кальцевих каналів) рекомендовані Європейським кардіологічним товариством (European Society of Cardiology) та Національними товариствами кардіологів для проведення антиангінальної терапії хворих зі стабільною ІХС (Task Force Members et al., 2013; Andrikopoulos G. et al., 2014). Після отримання в дослідженні A-HeFT trial доказів здатності ІСДН у поєднанні з гідралазином знижувати смертність хворих на СН ІСДН з 2009 р. включений у відповідні рекомендації Американської колегії кардіологів (American College of Cardiology), а також в останні настанови Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів/Американського товариства артеріальної гіпертензії (American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Hypertension) з ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією,

поєднаною з ІХС та СН (Taylor A.L. et al., 2004; Rosendorff C. et al., 2015).

## Висновки

Завдяки оригінальному способу модифікованого вивільнення діючої речовини ІСДН застосування препарату Дикор лонг дозволяє досягати такого самого тривалого антиангінального ефекту, як і при прийомі препаратів ІСМН. З одного боку, це пояснюється тим, що ІСМН є природним метаболітом ІСДН, з іншого — діюча речовина препарату Дикор лонг розподіляється рівномірно в часі, запобігаючи виникненню піків концентрації ЛЗ у крові. Останнє зумовлює менший ризик таких побічних ефектів, як «нітратний» головний біль через високу концентрацію нітратів у крові та гіпотензія. Достатній безнітратний період при застосуванні препарату Дикор лонг запобігає розвитку толерантності, більш властивою для лікування ІСМН. Крім того, на відміну від ІСМН, який розширює переважно великі артерії, Дикор лонг розширює і великі (зменшення післянавантаження), і малі (коронарні артерії субендокардіального шару міокарда), що сприяє швидкому покращенню міокардіальної перфузії саме в ділянці ішемії та досягненню максимально можливого антиангінального ефекту.

## Список використаної літератури

- Вертин А.Л., Полосьян О.Б., Алексанян Л.А., Лукашов М.И.** (2006) Оптимальное использование нитратов при коронарной болезни сердца. Ремедиум, 1: 16–21.
- Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., Ольхин В.А.** (2013) Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика. Справочник поликлинического врача, 4: 24–29.
- Егоров В.А., Семенова Ю.Э.** (2005) Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Леч. врач, 4: 39–41.
- Еженедельник АПТЕКА** (2014) Боль в сердце — как справиться? (<http://www.apteka.ua/article/295389>).
- Коваленко В.Н. (ред.)** (2008) Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, 1424 с.
- Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лысенко А.Ф. и др.** (2013) Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы. Укр. кардиол. журн., 3: 13–21.
- Мазур Н.А.** (2005) Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению. Кардиология, 8: 92–96.
- Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др.** (2003) Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATR-Angina Treatment Pattern). Кардиология, 5: 9–15.
- Соляник Е.В., Беляева Л.А., Гельцер Б.И.** (2003) Применение органических нитратов в терапии хронической коронарной болезни сердца с позиций фармакоэкономической эффективности. Тихоокеан. мед. журн., 4(14): 24–27.
- Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А. (ред.)** (2009) Руководство по кардиологии. Учебное пособие для вузов в 3 томах. Том 3. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 512 с.



**Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н., Маняки-на Н.С.** (2010) Применение пролонгированных форм нитратов при ишемической болезни сердца. Трудный пациент, 8(6-7): 12–15.

**Abrams J.** (1996) Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. Am. J. Cardiol., 77(13): 31C–7C.

**Ambrosio G., Del Pinto M., Tritto I. et al.; GRACE Investigators** (2010) Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur. Heart J., 31(4): 430–438.

**Andrikopoulos G., Parisis J., Filippatos G. et al.** (2014) Medical management of stable angina. Hellenic J. Cardiol., 55(4): 272–280.

**Barbato E., Herman A., Benit E. et al.** (2015) Long-term effect of molsidomine, a direct nitric oxide donor, as an add-on treatment, on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention: results of the MEDCOR trial. Atherosclerosis, 240(2): 351–354.

**Bode-Büger S.M., Kojda G.** (2005) Organic nitrates in cardiovascular disease. Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand), 51(3): 307–320.

**Boden W.E., Finn A.V., Patel D. et al.** (2012) Nitrates as an integral part of optimal medical therapy and cardiac rehabilitation for stable angina: review of current concepts and therapeutics. Clin. Cardiol., 35(5): 263–271.

**Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.; COURAGE Trial Research Group** (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N. Engl. J. Med., 356(15): 1503–1516.

**Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N.** (2005) Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Fam. Pract., 22(1): 43–50.

**Farzaneh-Far A., Phillips H.R., Shaw L.K. et al.** (2012) Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. JACC Cardiovasc. Imaging, 5(7): 715–724.

**Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al.** (1999) Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. Circ. Res., 84(12): 1416–1421.

**ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group** (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet, 345(8951): 669–685.

**Kojda G.** (2002) Nitrates — more than a symptomatic therapy? Part II. Berlin: de Gruyter.

**Mathers C.D., Loncar D.** (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med., 3(11): e442.

**Mozaffarian D., Bryson C.L., Spertus J.A. et al.** (2003) Anginal symptoms consistently predict total mortality among outpatients with coronary artery disease. Am. Heart J., 146(6): 1015–1022.

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

**NCEP** (1994) National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Circulation, 89(3): 1333–1445.

**O'Rourke S.T.** (2007) Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists. Am. J. Pharm. Educ., 71(5): 95.

**Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al.; American Heart Association; American College of Cardiology; American Society of Hypertension** (2015) Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. J. Am. Coll. Cardiol., 65(18): 1998–2038.

**Steg P.G., Greenlaw N., Tendera M. et al.; Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators** (2014) Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern. Med., 174(10): 1651–1659.

**Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines** (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 34(38): 2949–3003.

**Taylor A.L., Ziesche S., Yancy C. et al., African-American Heart Failure Trial Investigators** (2004) Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N. Engl. J. Med., 351(20): 2049–2057.

**Thadani U.** (1997) Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease? Cardiovasc. Drugs Ther., 11(Suppl. 1): 213–218.

**Zhou R.H., Frishman W.H.** (2010) The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? Cardiol. Rev., 18(4): 198–203.

## Современные клинические и фармакологические аспекты применения органических нитратов у больных стабильной ишемической болезнью сердца

T.M. Соломенчук

**Резюме.** Несмотря на широкое внедрение в практику современных методов реваскуляризации миокарда и применение высокоэффективных лекарственных средств со способностью снижать риск кардиоваскулярных осложнений и смертности, более трети больных стабильной ишемической болезнью сердца (а в Укра-

ине — это более 80%) нуждаются в антиангинальной терапии. В статье обобщены современные подходы к применению органических нитратов — антиишемических лекарственных средств, способных влиять на два главных патогенетических механизма развития ишемической болезни сердца: уменьшать потребность миокарда в кислороде за счет снижения пред- и постнагрузки и увеличивать доставку кислорода в ткани миокарда, особенно в его ишемизированные участки. Обоснован выбор конкретных нитратов на основе их фармакологических свойств, клинической целесообразности и сведений современных клинических руководств.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, нитраты, изосорбида динитрат, Дикор лонг.

## Modern clinical and pharmacological aspects of organic nitrates use in stable coronary heart disease patients

T.M. Solomenchuk

**Summary.** Despite the wide introduction of modern methods of myocardial revascularization and use of highly efficient drugs with the ability to reduce the risk of cardiovascular complications and mortality, more than a third of patients with stable coronary heart disease (in Ukraine — more than 80%) requires the antianginal treatment. In the article current approaches of the organic nitrates use are summarized — anti-ischemic drugs can affect by the two main pathogenic mechanisms of coronary heart disease: they decrease myocardial oxygen demand by reducing pre- and afterload and increase oxygen delivery to myocardial tissue, especially in its ischemic areas. The choice of nitrates based on their pharmacological properties, clinical feasibility and details of current clinical guidelines.

**Key words:** coronary heart disease, angina, nitrates, isosorbide dinitrate, Dikor long.

### Адреса для листування:

Соломенчук Тетяна Миколаївна  
79049, Львів, вул. Скрипника, 5/26  
Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького  
E-mail: tanya\_ua@mail.ru

Одержано 01.03.2016

### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

#### Дикор лонг

Р.п. № UA/11012/01/01, № UA/11012/01/02, № UA/11012/01/03 від 21.05.2015 р.

**Склад.** 1 таблетка пролонгованої дії містить 20; 40 або 60 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовують у кардіології. **Код АТС.** C01D A08. **Фармакологічні властивості.** Подібно до всіх органічних нитратів, ізосорбиду динітрат діє як донор оксиду азоту, який сприяє розслабленню гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанілатциклази і подальшого підвищення концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Таким чином стимулюється цГМФ-залежна протеїнкіназа, внаслідок чого змінюється фосфорилування різних протеїнів у гладком'язових клітинах. Це призводить до дефосфорилування легких ланцюжків міозину і зниження контрактильності. Ізосорбиду динітрат спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що сприяє вазодилатації. Розширення вен сприяє венозному «депонуванню» крові та зменшує венозне повернення до серця; таким чином знижується шлуночковий кінцевий діастолічний тиск і зменшується об'єм (переднавантаження). Діє на артерії, а при застосуванні у вищих дозах — на артеріоли, знижує системний судинний опір (післянавантаження), що, у свою чергу, поліпшує функцію серця. Вплив на перед- та післянавантаження сприяє зменшенню споживання серцем кисню. **Показання.** Лікування та профілактика стенокардії (у тому числі після інфаркту міокарда), лікування тяжкої хронічної серцевої недостатності у комбінації з глікозидами, діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. **Побічні реакції.** Короточасна гіперемія обличчя, рефлекторна тахікардія, артеріальна гіпотензія в положенні стоячи, слабкість, головний біль, нудота, алергічні реакції та ін.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.**