УДК 615.224+616.127

ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ ТА ОПТИМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОРГАНІЧНИХ НІТРАТІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Торгонський Р.С., Кулик В.Б.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kulyk@biph.kiev.ua

Незважаючи на широке впровадження у практику сучасних методів реваскуляризації міокарда і застосування високоефективних 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: органічні нітрати, фармакологічні властивості, лікарські форми, толерантність.

PECULIARITIES OF SELECTION AND OPTIMAL APPLICATION OF ORGANIC NITRATE IN CLINICAL PRACTICE

Torgonsky R.S., Kulyk V.B.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: kulyk@biph.kiev.ua

Despite the widespread adoption of advanced myocardial revascularization techniques and the use of highly effective drugs with the ability to reduce the risk of cardiovascular complications and mortality, more than a third of patients with stable ischemic heart disease (and in Ukraine, this is more than 80%) requires therapeutic therapy. The article generalizes modern approaches to the use of organic nitrates - anti-ischemic drugs that can affect the two main pathogenetic mechanisms of coronary heart disease: to reduce the need for oxygen in the oxygen by reducing pre- and postload and increase oxygen delivery to the tissues of the myocardium, especially plots. The choice of specific nitrates based on their pharmacological properties, clinical feasibility and information of modern clinical guidelines is substantiated.

Keywords: organic nitrates, pharmacological properties, dosage forms, tolerance.

Мета дослідження: проаналізувати фармакологічну ефективність відомих органічних нітратів в залежності від їх лікарських форм, визначити особливості вибору та оптимального застосування органічних нітратів у клінічній практиці.

Матеріали і методи дослідження.

Лікарські форми органічних нітратів, науково–пошуковий метод, аналіз науково-дослідних джерел, навчально-методичної літератури, міжнародних та вітчизняних нормативно-правових актів та документів.

Результати дослідження.

Відомо, що головною проблемою, яка виникає при регулярній терапії нітратами – поступове ослаблення їхньої дії та розвиток толерантності до них [1, 2]. 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 [2, 3]. 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:

- метаболічна (виснаження SH груп, пригнічення перетворення нітратів в NO, підвищення активності фосфодіестерази);
- нейрогуморальна (контррегуляторна активація антагоністів NO: ендотеліну, реніну, ангіотензину, катехоламінів, тромбоксану тощо);
- оксидативний стрес (підвищення вмісту вільних радикалів) тощо [1].

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 застосовувати різні лікарські форми нітратів дозволяє успішно впоратися із цим завданням [2-7]. Крім того, як показали результати аналізу даних реєстру GRACE, застосування АПФ, сартанів, L-аргініну та фолієвої кислоти може відновлювати чутливість до нітратів, покращуючи їхні судинні ефекти [7]. Якщо ангінозні напади виникають при значних фізичних навантаженнях (стенокардія напруження ФК I–II), необхідності у проведенні 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 [7, 8]. Для цього застосовують таблетки нітрогліцерину(НГ) або більш зручну лікарську форму – аерозоль НГ чи ізосорбіду динітрат (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 (таблиця 1) [9]. Аерозольна форма нітратів (НГ та ІСДН) має низку безперечних переваг перед іншими лікарськими формами [10-12], 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 (швидший 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 [12].

Таблиця 1. Порівняльна характеристика основних фармакологічних властивостей нітратів, які застосовують для самодопомоги при нападі стенокардії.

Основні фармакологічні властивості	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	–	–	+++

При стенокардії напруження ФК III, коли напади виникають значно частіше, 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 тяжчому 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 [9, 12]. З усіх пероральних органічних нітратів найбільшу ефективність виявляють ІСДН та його метаболіт – ізосорбіду мононітрат (ІСМН). Дія ІСМН стабільніша, ніж НГ, він ефективний як при сублінгвальному застосуванні з метою усунення ангінозних нападів (у тому числі у формі аерозолю), 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 [12]:

- препарати короткої дії (до 1-2 год): НГ у формі таблеток (капсул) для прийомусублінгвально, 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 (≥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, до того ж 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 [12]. Тому при виборі ЛЗ групи органічних нітратів для кожного конкретного пацієнта необхідно здійснювати оцінку не лише клінічних, але й фармакодинамічних, фармакоекономічних 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 ефективність/безпека, найбільш вдалим та клінічно доцільним вибором препарату групи органічних нітратів при стабільній ІХС є ІСДН. Можливості сучасних фармакологічних технологій дозволяють суттєво покращити вище описані 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, при високій передбачуваній та відтворюваній клінічній ефективності [10]. Крім того, в деяких фармакоекономічних дослідженнях ІСДН пролонгованої дії в дозі 40 мг

виявився найкращим препаратом вибору з погляду співвідношення витрати/ефективність порівняно з іншими ЛЗ групи органічних нітратів. Таким чином, нітрати короткої дії (для усунення нападу стенокардії) та ЛЗ помірної тривалої і пролонгованої дії (трансдермальний НГ, ІСДН та ІСМН – для профілактики ангінозних нападів) у комплексі з іншими антиангінальними ЛЗ (переважно блокаторами β-адренорецепторів або недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів) рекомендовані Європейським кардіологічним товариством (European Society of Cardiology) та Національними товариствами кардіологів для проведення антиангінальної терапії хворих зі стабільною ІХС [12]. 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 [12].

Висновки.

Отже, нітрати легко проникають через всі слизові оболонки, а також через шкіру, тому вони доступні в численних лікарських формах, які можна поділити на такі:

1. Нітрати, що всмоктуються через слизову оболонку порожнини рота:

   a) класичні таблетки нітрогліцерину для прийому під язик, так звані букальні (тобто призначені для аплікації на слизову оболонку щоки або ясна) лікарські форми нітрогліцерину і ізосорбіду динітрату;

   b) аерозолі нітрогліцерину та ізосорбіду динітрату, здатні надавати таку ж швидку дію, як і сублінгвальні таблетки нітрогліцерину (ефект починається протягом 60-90 с), але більш зручні в застосуванні.

2. Для прийому всередину: таблетки і капсули ізосорбіду динітрату, ізосорбіду мононітрату і нітрогліцерину. Таблетки можуть бути звичайними або спеціальними, з пролонгованою дією препарату.

3. Для нанесення на шкіру: мазі нітрогліцерину і спеціальні наклейки (пластирі) нітрогліцерину для аплікації на шкіру. Такі пластирі розраховані на дію протягом 24 годин.

4. Для внутрішньовенного введення: ампули з розчином нітрогліцерину і ізосорбіду динітрату.

Список літератури.

1. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. (2005) Explaning the phenomenon of nitrate tolerance. Circ Res., 97:618–628.
2. AbshagenU. [Controlled clinical studies of tolerance development and dosing problems in nitrate therapy]. Herz 1996; 21(suppl. 1):23–30.
3. Kurz S. Evidence for a casual role of the renin-angiotensin system in nitrate tolerance. Circulation, 1999; 99: 3181–3187.
4. Boesgaard S, Aldershvile J, Pedersen F, et al. Continuous oral N-acetylcysteine treatment and development of nitrate tolerance in patients with stable angina pectoris. JCardiovasc Pharmacol, 1991; 17:889–893.
5. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оганов Р.Г. Толерантность к нитратам: новые данные о механизмах развития и возможностях коррекции. Кардиология, 1998; 12: 56–62.
6. Reinchec N. Intermittent nitrate therapy in angina pectoris. Eur Heart J,1989; 10(Suppl A):7–10.
7. Kloner RA. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. J Am Coll Cardiol, 2003; 42:1855–1860.

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

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

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

11. Barbato E., Herman A., Benit E. et al. Long-term efect 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, 2015; 240(2): 351–354.

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