

## Сравнительная эффективность различных лекарственных форм пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией

Кучерявая Н. Г.<sup>1</sup>, Бочкарева Е. В.<sup>1</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2</sup>, Козиолова Н. А.<sup>3</sup>, Барбараш О. Л.<sup>4</sup>, Бойцов С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера” Минздрава России. Пермь, Россия; <sup>4</sup>ФГБУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН. Кемерово, Россия

**Цель.** Сравнить антиангинальную и антиишемическую эффективность и переносимость буккального нитроглицерина – препарата Тринитролонг (ТНЛ), и наиболее часто применяющихся таблетированных препаратов изосорбида-5-мононитрата (И5М) и изосорбида динитрата (ИД) у больных стабильной стенокардией напряжения.

**Материал и методы.** Исследование многоцентровое, рандомизированное, открытое. Обследован 71 больной, средний возраст 59,5±4,3 лет, с не менее тремя приступами стенокардии (ПСН) в нед на фоне повседневной физической активности и положительным тестом с физической нагрузкой на тредмиле (ТФН). После рандомизации больные перекрестным методом получали ТНЛ 4-8 мг/сут. в режиме “по требованию” и И5М 50 мг/сут. или ИД 40 мг/сут. в течение 6 нед. каждый. Эффективность препаратов оценивали с помощью метода повторных ТФН, количества ПСН и принятых таблеток (доз) короткодействующего нитроглицерина.

**Результаты.** Все изучаемые препараты вызвали значительное достоверное увеличение продолжительности пороговой нагрузки как в 1-е сутки приема (парный ТФН), так и при регулярном приеме. В отличие от ТНЛ и И5М, регулярный прием ИД сопровождался достоверным снижением продолжительности пороговой нагрузки по сравнению с 1-и сут приема ( $p=0,04$ ), что свидетельствовало о развитии к нему привыкания. На фоне приема всех изучаемых

препаратов было достигнуто достоверное снижение как частоты ПСН в нед, так и приемов короткодействующего нитроглицерина, без значимых различий между препаратами. Не было выявлено существенных различий между препаратами в отношении частоты побочных эффектов, среди которых наиболее часто отмечалась головная боль, интенсивность которой при регулярном приеме уменьшалась.

**Заключение.** Выраженная стабильная антиангинальная и антиишемическая эффективность ТНЛ достигается за счет трансмукозного пути введения буккального нитроглицерина в организм, быстрого наступления эффекта, его пролонгации, что позволяет использовать ТНЛ в режиме “по требованию”, непосредственно перед ожидаемой физической и психоэмоциональной активностью.

**Ключевые слова:** буккальная форма нитроглицерина, тринитролонг, органические нитраты, стабильная стенокардия, тесты с физической нагрузкой, регулярный прием.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5): 52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-52-57>

Поступила 26/06-2014

Принята к публикации 06/08-2014

### Comparison of efficacy of different long-acting nitrates drug compounds in patients with stable angina

Kucheryavaya N. G.<sup>1</sup>, Bochkareva E. V.<sup>1</sup>, Arutyunov G. P.<sup>2</sup>, Kozioleva N. A.<sup>3</sup>, Barbarash O. L.<sup>4</sup>, Boytsov S. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBI State Scientific-Research Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia; <sup>2</sup>SBEI HPE Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov of the Ministry of Health. Moscow, Russia; <sup>3</sup>SBEI HPE Perm State Medical Academy n.a. E. A. Vagner. Perm, Russia; <sup>4</sup>FSBI Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Perm, Russia

**Aim.** To compare antianginal and antiischemic efficacy and tolerability of buccal nitroglycerine – Trinitrolong (TNL) medication and most commonly used pills of isosorbide-5-mononitrate (I5M) and isosorbide dinitrate (ID) in patients with stable angina.

**Material and methods.** The study is multicenter, randomized, openlabel. Totally 71 pt studied, mean age 59,5±4,3 y., with not less than three angina episodes (AEP) per week at the background of usual physical activity and positive exercise stress test on tread-mill (EST). After randomization all patients were taking by the cross-method the TNL 4-8 mg/day “on

demand” and I5M or ID 40 mg/day during next 6 weeks each. Efficacy of the drugs was assessed by the method of repeated EST, quantity of AEP and pill (dosages) taken of the short-acting nitroglycerine.

**Results.** All medications studied led to a significant relevant increase of the threshold exertion duration as at the 1st day of intake (coupled TNL), as during regular intake. In contrast to TNL and I5M, regular intake of ID led to relevant decrease of the threshold exertion duration comparing to the 1st day of its intake ( $p=0,04$ ), that witnessed for tolerance. At the background of all medications studied, there was relevant decrease of

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7-(495) 627 03 05

e-mail: nkucheriavaya@gnicpm.ru

[Кучерявая Н. Г.\* – к.м.н., вед.н.сотр. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, Бочкарева Е. В. – д.м.н., руководитель этой лаборатории, Арутюнов Г. П. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, Козиолова Н. А. – д.м.н., профессор, зав. Кафедрой внутренних болезней, Барбараш О. Л. – д.м.н., профессор, директор, Бойцов С. А. – д.м.н., профессор, директор].

AEp per week and of long-acting nitrates intake, without significant differences between drugs. There were no any significant differences in the prevalence of side effects, of those – the most often headache occurred with slight decrease with the continuous intake.

**Conclusion.** Significant stable antianginal and antiischemic efficacy of TNL is achieved by transmucous load of buccal nitroglycerine into the body, fast effect development, its prolongation, that makes possible to

use TNL by the “on demand” schedule, just before the expected physical and emotional activity.

**Key words:** buccal nitroglycerine, trinitrolong, organic nitrates, stable angina, exercise tests, regular intake.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (5): 52–57  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-52-57>

ΔТпорог – изменение пороговой продолжительности нагрузки, АГ – артериальная гипертония, АИЭ – антиишемический эффект, ВОЗ КЖ-26 – краткий опросник ВОЗ по качеству жизни, ДАД – диастолическое артериальное давление, И5М – изосорбида-5-мононитрат, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИД – изосорбида динитрат, КЖ – качество жизни, НКД – нитраты короткого действия, НТГ – нитроглицерин, ПСН – приступы стенокардии напряжения, САД – систолическое артериальное давление, ТНЛ – тринитролонг, Тпорог – пороговая продолжительность нагрузки, ТФН – тест с физической нагрузкой на тредмиле, ↓ST≥1 мм – депрессия сегмента ST глубиной 1 мм и более.

Стабильная стенокардия напряжения представляет собой распространенное инвалидизирующее заболевание с высоким риском прогрессирования и развития тяжелых осложнений. Распространенность стенокардии в общей популяции составляет от 4-7% в возрасте 45-64 лет и до 10-14% в возрасте >65 лет (ESC 2013) [1].

Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов (ESC) 2013г оптимальная медикаментозная терапия при стабильной стенокардии включает не менее одного препарата для уменьшения частоты и интенсивности приступов стенокардии напряжения (ПСН) и препараты для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. Пролонгированные нитраты относятся к препаратам второй линии и рекомендуются для комбинированного применения, но в некоторых случаях при наличии выраженных противопоказаний к назначению препаратов первой линии, они могут назначаться вместо них [1].

В России, по данным исследования АТР (Angina Treatment Pattern survey) (2005) нитраты принимают 81% больных стабильной стенокардией, практически также часто, как β-адреноблокаторы (90%), и значительно чаще, чем антагонисты кальция (39%) [2]. Комбинированную антиангинальную терапию, в состав которой входят нитраты, получают ¾ больных ишемической болезнью сердца (ИБС): сочетание β-адреноблокаторов и нитратов – 43,4%, антагонистов кальция и нитратов – 16,4%, препараты всех трех указанных классов принимают 15,4% больных. Таким образом, нитраты имеют широкое применение в качестве одного из основных компонентов современной антиангинальной терапии.

К сожалению, показатели качества жизни (КЖ) больных стенокардией в России являются одними из наиболее низких в Европе (АТР, 2005). Данное обстоятельство указывает на необходимость разработки и активного внедрения в практическое здравоохранение новых рациональных подходов к выбору антиангинальной терапии, в т.ч. нитратами, и контролю за их эффективностью.

В настоящее время органические нитраты представлены большим многообразием лекарственных

форм, различающихся как по способу применения, так и по продолжительности эффекта, и содержащих одну из трех основных активных субстанций: нитроглицерин (НТГ), изосорбида динитрат (ИД) и изосорбида-5-мононитрат (И5М). Особое место в этом списке занимает буккальная форма НТГ – оригинальный отечественный препарат Тринитролонг (ТНЛ), выпуск которого в настоящее время возобновлен.

ТНЛ был создан в 1980-е годы российскими учеными с использованием оригинальных технологий получения лекарственных средств на основе специальных нетоксичных сополимеров, биологически совместимых с живыми тканями организма, которые применяются в фармации в качестве носителей лекарственных препаратов [3].

В классификации нитратов по продолжительности эффекта ТНЛ относится к препаратам НТГ умеренно пролонгированного действия, и представляет собой сополимерную биоразлагаемую пластинку для наклеивания на десну размером  $9,0 \pm 0,5 \times 4,0 \pm 0,3 \times 0,9 \pm 0,5$  мм, содержащую 2 мг активного вещества. Буккальная пластинка-матрица обладает хорошими адгезивными свойствами, легко фиксируется к слизистой верхней десны полости рта. Во время контакта со слюной пластинка-матрица набухает, при этом создаются условия для контролируемого высвобождения НТГ и его поступления непосредственно в системный кровоток через слизистую оболочку десны. Подобный трансмукозный путь поступления НТГ в кровоток обеспечивает отличные от других известных пероральных форм пролонгируемых нитратов фармакокинетические и фармакодинамические свойства ТНЛ [4].

В январе 2014г в России стартовало многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование ТРЕНД (Изучение влияния пролонгированных форм органических нитратов на качество жизни больных стабильной стенокардией напряжения с учетом сексуальной активности) со сроком исполнения 2 года, проводимое по открытому протоколу. В настоящей работе будут представлены предварительные результаты этого исследования.

Целью исследования было оценить сравнительную антиангинальную и антиишемическую

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Показатель	I группа (n=33)	II группа (n=38)	Всего (n=71)
Возраст (лет), M±SD	59,5±5,34	59,5±3,18	59,5±4,26
Пол, n (%)			
Мужчины	29 (87,9%)	31 (81,6%)	60 (84,8%)
Женщины	4 (12,1%)	7 (18,4%)	11 (15,3%)
Вес, M±SD	78,4±13,08	76,7±14,97	77,55±14,02
Рост, M±SD	167,7±9,42	168,5±9,31	168,1±9,36
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	26,7±3,78	26,9±3,69	26,8±3,74
Сахарный диабет, n (%)	6 (18,2%)	8 (21,1%)	14 (19,7%)
АГ, n (%)	24 (72,7%)	29 (76,3%)	53 (74,6%)
Дислипидемия, n (%)	15 (45,5%)	15 (39,5%)	30 (42,3%)
Курение, n (%)	5 (15,2%)	7 (18,4%)	12 (16,9%)
Сердечная недостаточность по NYHA I или II, n (%)	2 (6%)	3 (7,9%)	5 (7%)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

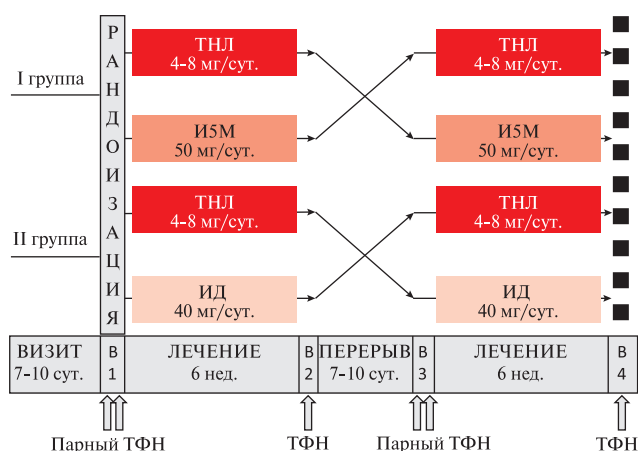


Рис. 1 Схема исследования.

эффективность и переносимость буккального НТГ – препарата ТНЛ и наиболее часто применяющихся препаратов для перорального приема И5М и ИД у больных со стабильной стенокардией напряжения.

## Материал и методы

Участниками исследования являются 4 научных центра: ФГБУ “ГНИЦ профилактической медицины” Минздрава России (г. Москва) с координирующими обязанностями, ГБОУ ВПО “РНИМУ им. Н. И. Пирогова” (г. Москва), ГБОУ ВПО “Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера” Минздрава России (г. Пермь), ФГБУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН (г. Кемерово).

В исследование включаются больные ИБС: мужчины >35 лет и женщины >60 лет, со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, имеющие не менее трех ПСН в нед. на фоне повседневной физической активности и подписавшие форму информированного согласия на участие в данном исследовании.

ИБС верифицирована с помощью одного из нижеперечисленных критериев: инфаркт миокарда в анамнезе, а также аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, коронароангиография, подтверждающая наличие гемодинамически значимых стенозов, положительный результат нагрузочной сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии.

Критерии исключения: общие противопоказания к назначению нитратов: артериальная гипотензия (артериальное давление (АД) <105/65 ммHg), обструктивная кардиомиопатия, аортальный стеноз, указания в анамнезе на индивидуальную непереносимость нитратов, а также прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа: силденафил, тадалафил, варденафил. Кроме того, гингивит, афтозный стоматит, являющиеся противопоказаниями к назначению ТНЛ.

В настоящее время в исследование включен 71 больной.

По результатам рандомизации больные были распределены в 2 группы (рисунок 1). В I группе перекрестным способом больные получали изучаемый препарат ТНЛ по 2 мг в режиме “по требованию”, перед предполагаемой физической нагрузкой (ФН) (2–8 мг/сут.) и препарат сравнения И5М по 50 мг 1 раз в сут. (50 мг/сут.), во II группе также перекрестным способом назначались ТНЛ 2–8 мг/сут. и другой препарат сравнения ИД по 20 мг 2 раза в сут. (40 мг/сут.). Курс приема каждого из назначенных нитратов составил 6 нед. Перерыв между курсами 7–10 сут., общая продолжительность исследования 14 нед.±1 нед.

На каждом плановом визите проводились общеклиническое врачебное обследование с обязательным контролем количества ПСН и количества принятых таблеток (доз) короткодействующего нитроглицерина (НКД) за нед. по данным “Дневника пациента”, функционального класса стенокардии, а также симптомов, характеризующих состояние слизистой полости рта у больных в период приема буккальной формы НТГ.

Тесты с ФН (ТФН) проводились на тредмиле системы Cardio Control Series III по модифицированному протоколу Брюса, с соблюдением одинакового временного периода их выполнения и 3-часового интервала после приема НКД и курения.

Критерием прекращения ФН является появление депрессии сегмента ST глубиной ≥1 мм ишемического типа

Таблица 2

Влияние препаратов на продолжительность пороговой нагрузки ( $M \pm SD$ )

	Парный ТФН		Курс	p для критерия Вилкоксона		
	Тпорог, с исх (1)	Тпорог, с тах (2)	Тпорог, с 6 нед. (3)	2-1	3-1	3-2
I группа n=33						
ТНЛ	474,2±113,2	615,3±115,7	680,9±111,5	0,0003	0,001	0,01
И5М	491,4±171,6	618,3±173,7	594,0±148,5	0,0001	0,01	0,6
II группа n=38						
ТНЛ	521,7±139,6	663,3±151,7	684,2±136,1	0,0002	0,001	0,3
ИД	537,4±161,9	653,0±164,3	624,8±153,9	0,0001	0,01	0,04

Примечание: Тпорог исх — до приема изучаемого препарата, Тпорог тах — на фоне ожидаемого максимума эффекта разовой дозы: ИД, ТНЛ — 2 ч, И5М — 5 ч, Тпорог 6 нед. — в конце курсового приема на фоне максимума действия препарата.

( $\downarrow ST \geq 1$  мм) продолжительностью не менее 0,08 с от точки J и/или ПСН средней интенсивности. Время появления  $\downarrow ST \geq 1$  мм и/или ПСН средней интенсивности считались пороговой продолжительностью нагрузки (Тпорог).

Методика парных ТФН применялась для оценки антиишемического эффекта (АИЭ) разовых доз препаратов и заключалась в проведении по одинаковому протоколу двух ТФН. Первый ТФН выполнялся утром, до приема препаратов. Второй ТФН — после приема утренней дозы нитрата, на фоне ожидаемого максимума эффекта: через 2 ч после приема ТНЛ 2 мг и КД 20 мг, через 5 ч после приема ЭЛ 50 мг. Антиишемический эффект разовых доз препаратов оценивался по изменению Тпорог ( $\Delta$ Тпорог) на фоне приема препарата (Тпорог2) по сравнению с исходной нагрузкой (Тпорог1):  $\Delta$ Тпорог = Тпорог2 — Тпорог1. Разовую дозу препарата считали эффективной при  $\Delta$ Тпорог  $\geq 120$  с [5].

Эффективность препаратов через 6 нед. регулярного приема оценивалась по результатам ТФН, проводившегося в период максимума действия препарата.

Для оценки КЖ использовали краткий опросник Всемирной организации здравоохранения по КЖ (ВОЗ КЖ-26), Сиэттловский опросник по стенокардии (SAQ). Результаты оценки влияния препаратов на показатели КЖ будут представлены в следующей публикации.

Статистическая обработка проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий между средними величинами (критерий Стьюдента), в т.ч. для парных измерений, и непараметрических критериев Манна-Уитни для межгруппового сравнения данных, Вилкоксона — для связанных выборок. Расчет производился с использованием пакета стандартных компьютерных программ MS Excel 2003 и прикладной программы Statistika 6.0. Значения  $p < 0,05$  расценивали как статистически значимые.

## Результаты

В настоящее время полностью завершили исследование 33 пациента в I группе (ТНЛ-И5М), во II группе (ТНЛ-ИД) — 38. В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных. Группы не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, распространению курения, а также наличию в анамнезе сахарного диабета (19,7%), артериальной гипертензии (АГ) (74,6%), сердечной недостаточно-

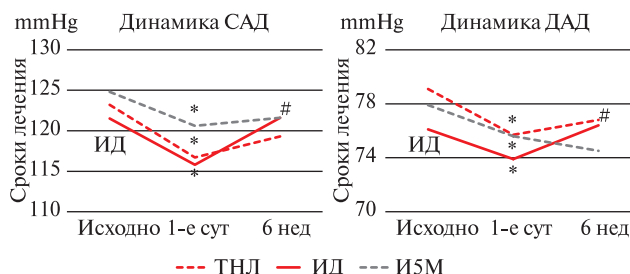


Рис. 2 Динамика АД на фоне лечения различными формами органических нитратов.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  для значений САД и ДАД на максимуме действия изучаемых препаратов vs исходно в 1-е сут приема, # —  $p < 0,05$  для значений САД и ДАД через 6 нед. лечения ИД vs 1-е сут приема ИД.

сти (New York Heart Association — NYHA class I и II, 7%), дислипидемии (42,3%).

Все изучаемые препараты вызывали значительное достоверное увеличение Тпорог как в 1-й день приема (парный ТФН), так и при регулярном приеме (таблица 2).

При этом регулярный прием ИД сопровождался достоверным снижением Тпорог по сравнению с первым днем приема ( $p = 0,04$ ), что указывало на развитие привыкания к данному препарату.

Вместе с тем, обращает внимание, что только при лечении ТНЛ через 6 нед. не наблюдалось снижения значений Тпорог в обеих группах, что свидетельствовало о стабильности АИЭ, достигнутого на лечении ТНЛ и отсутствии развития к нему толерантности.

При оценке индивидуального АИЭ заявленный критерий эффективности  $\Delta$ Тпорог  $\geq 120$  с был достигнут у 60% больных при лечении И5М и у 69% больных при приеме ТНЛ без значимых различий между этими препаратами. В то же время, отмечена тенденция к более выраженному АИЭ, достигнутому на фоне приема ТНЛ по сравнению с ИД ( $p = 0,060$ ), индивидуальный АИЭ которого наблюдался в 46% случаев.

Все изучаемые препараты вызывали закономерное снижение уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в начале лече-



ния, которое сохранялось и в конце курсового приема ТНЛ и И5М. Напротив, через 6 нед. регулярного приема ИД антигипертензивный эффект был значительно менее выраженным, чем в 1-е сут приема препарата (рисунок 2), что также указывает на развитие привыкания к данному препарату и согласуется с имеющимися литературными данными по этому вопросу [6].

На фоне приема всех изучаемых препаратов было достигнуто достоверное снижение частоты ПСН в нед: на 27%, 31%, 31% при лечении ИД, И5М и ТНЛ, соответственно. Аналогично этому, достоверное снижение приемов НКД наблюдалось при лечении ИД, И5М, ТНЛ – на 38%, 38% и 47%, соответственно. Различий между препаратами по влиянию на частоту ПСН и приемы НКД не было отмечено.

Только на фоне приема ТНЛ у каждого второго больного наблюдалось снижение количества ПСН и НКД на  $\geq 50\%$ , что является одним из часто применяемых критериев оценки индивидуального эффекта антиангинальных препаратов.

Среди нежелательных эффектов наиболее часто отмечалась головная боль, которая встречалась в 32%, 38% и 28% случаев при приеме ТНЛ, ИД и И5М, соответственно, без достоверных различий между препаратами ( $p > 0,05$ ). На фоне регулярного приема всех препаратов интенсивность головной боли уменьшалась. Артериальная гипотензия с выраженными клиническими проявлениями в виде слабости, головокружения наблюдалась при приеме ТНЛ у 3 (4,2%) человек. Тем не менее, в связи с хорошим антиангинальным эффектом, больные не отказались от приема и продолжали использовать ТНЛ, уменьшив его дозу путем аппликации на десну  $\frac{1}{2}$  пластинки ТНЛ. При приеме ИД и И5М симптомы выраженной гипотензии не наблюдались. Дискомфорт в месте аппликации ТНЛ регистрировали у 4 (5%) пациентов, аналогичный тому, что бывает при сублингвальном приеме НТГ. В целом, не было ни одного случая прекращения лечения из-за развития побочных реакций изучаемых препаратов.

## Обсуждение

Терапия пролонгированными нитратами в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями обычно используется у пациентов со стенокардией, у которых сохраняется ангинозная симптоматика, несмотря на подобранную антиангинальную терапию [1, 7, 8].

Основной проблемой, связанной с терапией нитратами у больных стенокардией, является развитие толерантности к их эффекту, что требует определенных схем дозирования препаратов с наличием 6-8-часового безнитратного периода в течение сут [8-10].

Другой проблемой, затрудняющей использование таблетированных форм пролонгированных нитратов является невозможность их “оперативного использования” в различных жизненных ситуациях, т.к. эффект препарата наступает не ранее 30-40 мин после приема. По этой причине больные стенокардией, получающие пролонгированные нитраты, вынуждены достаточно часто прибегать к использованию НКД в условиях своей повседневной активности.

Указанные проблемы могут в значительной мере быть решены с помощью назначения больным стенокардией отечественного препарата ТНЛ.

Исследование показало, что буккальный препарат ТНЛ не уступает популярным и часто назначаемым в России таблетированным препаратам ИД и И5М по влиянию на переносимость ТФН, частоту ПСН и приемов НКД. ТНЛ существенно не отличался от ИД и И5М по частоте и выраженности побочных эффектов. Принципиально важно, что прием ТНЛ, в отличие от ИД, не сопровождался развитием толерантности.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными о клинической эффективности и безопасности ТНЛ, полученными в первом КИАП (Кооперативном Исследовании по длительному (3-6 мес.) изучению Антиангинальных Препаратов) у больных стабильной стенокардией напряжения, выполненного по единому протоколу в 6 научных центрах: Москве, Томске, Киеве, Харькове, Таллине, Ташкенте [11]. При сравнении эффекта ТНЛ с другими пролонгированными лекарственными формами НТГ, имевшимися на тот период времени на отечественном фармацевтическом рынке, было установлено, что курсовой прием препарата по 2 мг 2-3 раза в сут. в течение 3 мес. оказывал более выраженный и стабильный антиангинальный эффект, чем прием *reg os* микрогранулированных препаратов НТГ или аппликация пластырей нитродерма. В отличие от других пролонгированных нитратов, увеличения дозы ТНЛ не требовалось, т.к. к нему не развивалась толерантность, и это было его отличительным свойством по данным исследования КИАП.

Главным отличием буккальной формы НТГ от всех существующих лекарственных форм нитратов является трансмукозный путь введения в организм активной фармакологической субстанции, за счет чего удается избежать первичного метаболизма в печени, что в свою очередь способствует применению малых доз НТГ – всего 1-2 мг, быстрому наступлению эффекта – через 0,5-2 мин с возможностью его пролонгации [12]. Такие фармакодинамические свойства позволяют прерывисто использовать ТНЛ в течение сут, в режиме “по требованию”, что обеспечивает стабильность эффекта и помогает избежать развития феномена толерантности.

Указанные свойства ТНЛ проявлялись также и при комбинированном назначении с антиангинальными препаратами других классов [13]. В частности, добавление ТНЛ 2-6 мг/сут. на усмотрение больного непосредственно перед предполагаемой ФН к имеющейся базовой терапии дилтиаземом 180-360 мг/сут., приводило к достижению полного АИЭ. Это означало, что при приеме указанной комбинации препаратов по данным суточного ЭКГ-мониторирования эпизоды ишемии миокарда отсутствовали более чем у половины больных (60% случаев). В отличие от этого, прием комбинации дилтиазема и И5М (50 мг/сут.) не сопровождался развитием полного АИЭ: у всех наблюдавшихся больных регистрировались эпизоды ишемии миокарда, хотя и в меньшем количестве.

Таким образом, возможность использования ТНЛ только в случае необходимости, перед ожидаемыми физической и эмоциональной нагрузками позволяет больному самостоятельно рационально планировать применение препарата в соответствии с индивидуальным уровнем физической активности и потребности в его приеме. Подобное назначение ТНЛ способствует значительному уменьшению

приемов НКД, предупреждению развития ПСН, что существенно расширяет границы повседневной физической и психоэмоциональной активности.

## Заключение

ТНЛ по антиангинальной и антиишемической активности не уступает современным пролонгированным формам органических нитратов — ИД и И5М. Более того, при использовании индивидуальной оценки антиангинальной эффективности ТНЛ превосходит ИД и И5М, способствуя  $\geq 50\%$  снижению количества ПСН и приемов НКД у половины больных. Эффект ТНЛ остается стабильным в течение 6 нед. регулярного применения, к препарату не развивается толерантность, в отличие от ИД. Частота побочных эффектов при лечении указанными препаратами достоверно не отличается. Буккальная форма НТГ за счет быстрого наступления эффекта, и, таким образом, наличия возможности использования ТНЛ непосредственно перед предполагаемой физической активностью, повышает уровень ее переносимости и психологической уверенности в полноценном ее осуществлении.

## Литература

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al; for Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 2013; 34: 2949-3003.
- Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Fam Pract 2005; 22(1): 43-50.
- Babajan JeA, Gerasimova GA, Davydov AB, et al. Specification of the author's certificate № 806037. State Committee for Inventions and Discoveries. Newsletter 1981; 7: 1-3. Russian (Бабаян Э.А., Герасимова Г.А., Давыдов А.Б. др. Описание изобретения к авторскому свидетельству №806037. Государственный комитет по делам изобретений и открытий. Бюллетень 1981; 7: 1-3).
- Metelitsa VI. Handbook of Clinical Pharmacology cardiovascular drugs. M.: Publishing BINOM – SPb.: Nevskij Dialekt 2002; pp. 86-88. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Издательство БИНОМ – СПб.: Невский Дialekt 2002; 86-8).
- Kokurina EV, Bochkareva EV, Metelitsa VI, et al. Anti-ischemic efficacy of trimetazidine in combination with propranolol in patients with stable angina pectoris. Cardiology 2005; 5:10-4. Russian (Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В., Метелица В.И. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина в комбинации с пропранололом у больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология 2005; 5: 10-4).
- Martsevich SJu. Debuts coronary heart disease: diagnosis and treatment strategy. Cardiovascular Therapy and Prevention 2002; 1: 76-83. Russian (Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 76-83).
- Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, et al. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/ Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med 2012; 157: 735-43.
- National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6), Annex 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6), Приложение 4).
- Parker JO, Farrell B, Lahey KA, et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. N Engl J Med 1987; 316: 1440-4.
- Pepine CJ, Lopez LM, Bell DM, et al. Effects of intermittent transdermal nitroglycerin on occurrence of ischemia after patch removal: results of the second transdermal intermittent dosing evaluation study (TIDES-II). JACC 1997; 30(4): 955-61.
- Metelitsa VI, Kokurina EV, Piotrovskij VK, et al. Working Group KИAP. Angina patients monotherapy with individually selected doses of prolonged action nitrates. Ter archive 1988; 8: 17-2. Russian (Метелица В.И., Кокурина Е.В., Пиотровский В.К. и др. Рабочая группа КИАП. Монотерапия больных стенокардией индивидуально подобранными дозами нитратов пролонгированного действия. Тер архив 1988; 8: 17-21).
- Metelitsa VI, Davydov AB. Nitrate drugs in cardiology. M.: Medicine 1989; pp. 153-83. Russian (Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. М.: Медицина 1989; 153-83).
- Pozdnjakova NA, Bochkareva EV, Kokurina EV, et al. Pharmacodynamic properties of diltiazem as monotherapy and in combination with nitrates in patients with angina and hypertension 1-2nd degree. Preventive Medicine 2010; 4: 33-8. Russian (Позднякова Н.А., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. и др. Фармакодинамические свойства дилтиазема при монотерапии и в комбинации с нитратами у больных стенокардией и артериальной гипертензией 1-2-й степени. Профилактическая медицина 2010; 4: 33-8).