

Органические нитраты как интегральная часть оптимальной консервативной терапии стабильной ишемической болезни сердца

К.А. Бобрышев

Донецкий национальный медицинский университет

Принципы лечения стабильной ишемической болезни сердца

В лечении стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) используют коронарную реваскуляризацию и оптимальную консервативную терапию (ОКТ). К реваскуляризации относятся чрескожные транслюминальные коронарные вмешательства (ЧТКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Интервенционные методы продемонстрировали высокую стартовую эффективность и низкий риск побочных эффектов. Поэтому коронарной реваскуляризации в лечении стабильной ИБС отводят приоритетное место. Однако вмешательства на сосудах сердца нельзя считать панацеей, поскольку у многих пациентов ЧТКВ и АКШ стенокардию не ликвидируют. По данным P. Segguy и соавт. (2001), через 12 мес после стентирования нескольких коронарных артерий стенокардия сохраняется в 21% случаев, а ЧТКВ избавляет от ангинозных приступов не более 2/3 больных (COURAGE, 2007). Дело в том, что интервенционные методы не предотвращают ни рестеноза артерий, на которых проводили вмешательство, ни поражения ранее интактных сосудов. Следовательно, лечение стабильной ИБС с помощью только коронарной реваскуляризации невозможно — эти пациенты нуждаются в ОКТ. Причем рандомизированные клинические испытания показали, что по влиянию на общую смертность, сердечно-сосудистую летальность и частоту фатального/нефатального инфаркта миокарда ОКТ не уступает ЧТКВ и АКШ.

ОКТ преследует такие цели: снизить риск острого коронарного синдрома (ОКС) и смерти; повысить способность выполнять физические нагрузки; улучшить качество жизни, избавив больного от симптомов ишемии. Этого достигают, изменяя образ жизни

пациента и проводя агрессивную медикаментозную терапию. Изменение образа жизни включает постоянную физическую активность, отказ от курения, здоровое питание и снижение массы тела. Медикаментозная терапия направлена на улучшение прогноза и устранение симптоматики. Улучшают прогноз антиагреганты и статины, а при систолической дисфункции левого желудочка также препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Борьбу с ангинозными приступами проводят, назначая бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), органические нитраты и другие средства.

Механизмы антиангинального действия органических нитратов

Первыми препаратами, специально синтезированными для купирования и профилактики стенокардии, стали органические нитраты (W. Murrel, 1879). Однако механизм их действия удалось выяснить лишь относительно недавно. Оказалось, эти средства представляют собой пролекарства, которые высвобождают оксид азота. Проникая в стенку сосуда, оксид азота активирует гуанилатциклазу гладких мышц, в результате чего в них возрастает концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Он снижает внутриклеточное содержание кальция и тем самым расслабляет гладкую мускулатуру, уменьшая тонус сосудов. Таким образом, основным эффектом органических нитратов является системная вазодилатация.

Приступ стенокардии — конечное звено «ишемического каскада», который возникает из-за дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к сердечной мышце. Органические нитраты корригируют оба патогенетических звена ишемии.

Главными факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде, служат преднагрузка, постнагрузка, сила и частота сердечных сокращений (ЧСС). Поскольку нитраты вызывают венодилатацию, они ограничивают приток крови к сердцу, препятствуя его диастолическому наполнению и чрезмерному растяжению миокарда. Кроме того, из-за снижения преднагрузки падает внутрижелудочковое давление и улучшается субэндокардиальный кровоток в диастолу. Расширяя артериолы, органические нитраты снижают среднее артериальное давление (АД), т.е. постнагрузку. ЧСС эти препараты увеличивают. Ее прирост связан с активацией симпатoadренальной системы, которую стимулирует падение как пред-, так и постнагрузки. Однако влияние хронотропного эффекта нитратов на потребность миокарда в кислороде полностью перекрывается их вазодилатирующим действием. Инотропизма миокарда органические нитраты заметно не меняют.

Доставка кислорода к мышце сердца в основном зависит от проходимости коронарных сосудов. Нитраты расширяют субэпикардиальные артерии, благодаря чему кровоток в миокарде возрастает. Этот эффект невелик, но клинически значим: органические нитраты успешно купируют приступ вазоспастической стенокардии. Наконец, стимулируя цГМФ тромбоцитов, нитраты в какой-то мере подавляют их агрегацию и, возможно, препятствуют тромбозу при ОКС. Вклад перечисленных механизмов в реализацию антиангинального действия нитратов различен. Наибольшее значение имеет снижение преднагрузки, несколько меньшую роль отводят уменьшению постнагрузки, дилатация коронарных артерий существенна лишь в особых случаях, а влияние на тромбоциты имеет скорее гипотетический характер.

Показания к назначению органических нитратов

Согласно «Руководству по ведению пациентов со стабильной ИБС» Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) нитраты назначают для купирования и профилактики приступов стенокардии (табл. 1).

Таким образом, при стабильной ИБС органические нитраты служат препаратами выбора для:

- 1) купирования приступа стенокардии;
- 2) профилактики и купирования вазоспастической стенокардии (наряду с АК).

Как препараты второй линии органические нитраты следует назначать для профилактики приступов стенокардии напряжения:

- 1) в составе комбинированной терапии при недостаточной эффективности БАБ и АК;
- 2) при непереносимости (развитии побочных эффектов) БАБ и АК или противопоказаниях к их приему.

Органическим нитратом, который не только купирует приступы стенокардии, но и предупреждает их возникновение, является изосорбида динитрат.

Для купирования приступов стенокардии изосорбида динитрат выпускают в форме спрея/аэрозоля (Изокет). По сравнению с таблетированным нитроглицерином, который еще распространен в нашей стране, Изокет обладает рядом преимуществ (табл. 2).

Для купирования приступа стенокардии принимают от 1 до 3 доз Изокета (1,25-3,75 мг). В момент распыления препарата задерживают дыхание, сделав перед этим глубокий вдох. За один раз используют только 1 дозу, после чего 30 с дышат через нос и лишь после этого повторно распыляют очередную дозу Изокета. При выраженной/нестереотипной загрудинной боли, когда допускают возможность ОКС, препарат принимают с 5-минутными интервалами трехкратно, под контролем АД и ЧСС. Если

Таблица 1. Органические нитраты как антиангинальные средства – доказательный подход (ESC, 2013)

Показания к назначению	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется принимать короткодействующие нитраты	I	B
Препаратами выбора, контролирующими ЧСС и симптомы ишемии, являются БАБ и АК	I	A
Препаратами второго ряда, которые используют в составе комбинированной терапии, служат длительнодействующие нитраты, ивабрадин, никорандил и ранолазин. Выбор конкретного препарата зависит от его переносимости, величины ЧСС и АД	IIa	B
Допустимо рассматривать целесообразность назначения триметазидина в качестве препарата второй линии	IIb	B
У некоторых больных в зависимости от сопутствующих заболеваний и переносимости конкретных средств препараты второго ряда могут быть препаратами выбора	I	C
У больных с вазоспастической стенокардией следует рассмотреть возможность назначения АК и нитратов, тогда как прием БАБ должен быть исключен	IIa	B

Таблица 2. Преимущества Изокета перед таблетированным нитроглицерином

- Антиангинальный эффект наступает быстрее (за счет орошения большей площади слизистой оболочки полости рта)
- Антиангинальный эффект длится дольше в 4-10 раз (не менее 1 ч, тогда как действие нитроглицерина не превышает 5-15 мин)
- Удобство и безопасность применения (таблетки нитроглицерина могут крошиться, а это задерживает его прием и повышает риск абсорбции препарата кожей)
- Длительный срок хранения, который соответствует указанному изготовителем, – 4-5 лет (нитроглицерин теряет свои свойства уже через 1 мес после раскрытия упаковки)
- Удобство хранения (не нужно запоминать дату, когда была раскрыта упаковка)

систолическое АД составляет <90 мм рт. ст., а ЧСС равно >100 или <50 ударов в минуту, Изокет не назначают, а пациента начинают вести по стандартам ALS/ACLS для ОКС.

Купирование вазоспастической стенокардии Изокетом осуществляют по тем же принципам, которые используют при стенокардии напряжения. Профилактику коронарспазма, индуцированного диагностическими/лечебными процедурами на сердце (в том числе его катетеризацией), проводят 1-2 дозами препарата, назначаемыми за 60 мин до вмешательства. Аналогично поступают у пациентов со стенокардией Принцметала, поскольку приступы загрудинной боли у них часто возникают в одно и то же время суток.

Следовательно, Изокет можно назначать не только для купирования, но и для профилактики приступов стенокардии. Однако для ее предупреждения целесообразнее применять таблетированный изосорбида динитрат – Кардикет. После перорального приема его антиангинальный эффект наступает через 15-30 мин и длится до 12 ч (продолжительная форма).

Согласно рекомендациям ESC (2013), помимо органических нитратов, к препаратам второго ряда относятся также никорандил, ранолазин, триметазидин и ивабрадин. Никорандил и ранолазин как антиангинальные средства распространения в Украине не получили. По сравнению с нитратами прием триметазидина обоснован более низким классом рекомендаций (табл. 1), т.е. имеет меньшую доказательную базу. Ивабрадин же в отличие от нитратов при несинусовом ритме, в частности фибрилляции/трепетании предсердий, неэффективен. Кроме того, этот препарат не назначают пациентам с брадикардией или тенденцией к ней.

Прием Кардикета как антиангинального препарата второго ряда при недостаточной эффективности БАБ и АК требует соблюдения ряда условий (табл. 3).

Также Кардикет назначают, если прием БАБ и АК вызвал побочные эффекты или у больного изначально были противопоказания к ним (табл. 4).

Суточная доза Кардикета составляет 20-120 мг, разделенных на 1-3 приема (в зависимости от формы препарата).

Основные побочные эффекты, противопоказания к приему и лекарственные взаимодействия органических нитратов

Большинство побочных эффектов, противопоказаний и взаимодействий с другими лекарствами определяются гемодинамическим действием нитратов (табл. 5).

Для того чтобы избежать побочных эффектов органических нитратов и повысить приверженность больных к терапии, следует придерживаться таких правил:

- 1) не назначать нитраты пациентам с противопоказаниями к ним;
- 2) принимать нитраты в положении лежа или сидя;
- 3) при головной боли, вызванной нитратами, рекомендовать больному одновременный прием ментола (например, в составе валидола);
- 4) поддерживать адекватный водный баланс (особенно актуально для лиц пожилого возраста);
- 5) отменять ингибиторы фосфодиэстеразы-5 за >24 ч (для силденафила) или >48 ч (для тадалафила) перед назначением нитрата (во избежание неконтролируемой артериальной гипотензии).

Толерантность к органическим нитратам

Толерантность к нитратам, включая перекрестную, может развиваться достаточно быстро, иногда в течение первых 12-24 ч. Тем не менее полная потеря чувствительности к изосорбида динитрату регистрируется не более чем у 10-15% больных, принимающих препарат в течение 1 мес.

Таблица 3. Условия приема Кардикета при недостаточной эффективности БАБ и АК у пациентов со стабильной ИБС

- III-IV функциональный класс стенокардии напряжения
- Предварительное назначение БАБ или недигидропиридинового АК
- Отсутствие приема дигидропиридинового АК (обладают схожими с нитратами гемодинамическими эффектами, из-за чего повышают риск побочных эффектов нитратов)

НАДІЙНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ¹

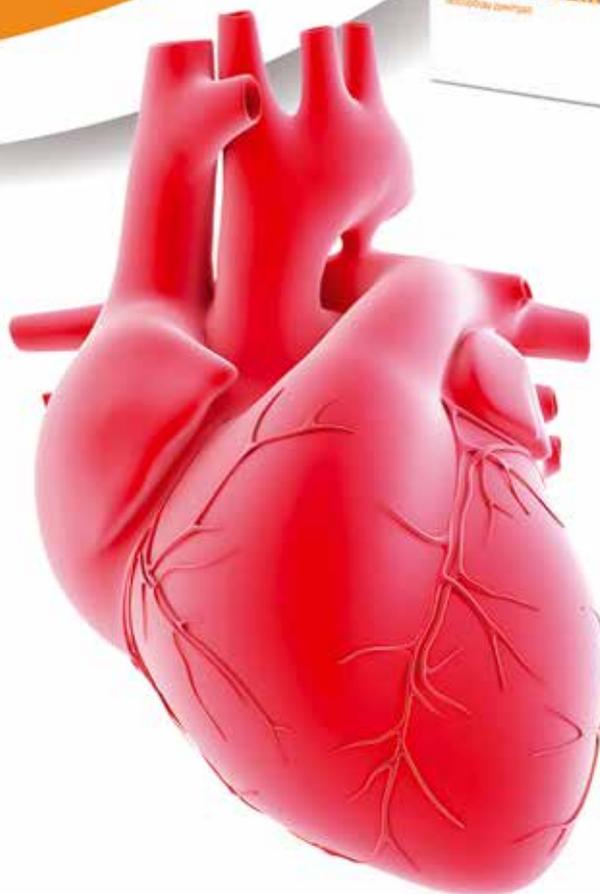
КАРДИКЕТ® РЕТАРД,
Ізосорбиду динітрат,
таблетки 20 мг, 40 мг, №50
продовженої дії



ІЗОКЕТ® СПРЕЙ,
Ізосорбиду динітрат,
флакон 15 мл, 375 мг,
300 доз



ІЗОКЕТ®
розчин для ін'єкцій
Ізосорбиду динітрат,
10 мг/10мл



Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів²

КАРДИКЕТ® РЕТАРД. Таблетки продовженої дії. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 таблетка продовженої дії містить 20 мг або 40 мг, або 60 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Профілактика та довготривале лікування стенокардії. **Препарат протипоказаний при:** гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або будь-якої допоміжної речовини; гострій недостатності кровообігу (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); вираженій анемії; тяжкій гіповолемії. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, сонливість. З боку серцевої системи: часто – тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії. З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс. З боку травного тракту: нечасто – нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), припливи. **Загальні порушення:** часто – астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №НУА/4491/01/01, UA/4491/01/02, UA/4491/01/03 від 15.09.2016, зміни внесені 12.06.2017.

ІЗОКЕТ®. Спрей оромукозний. **Склад:** діюча речовина: ізосорбиду динітрат; 1 доза (1 натискання на розпилювач) становить 0,05 мл розчину, що містить 1,25 мг ізосорбиду динітрату; 1 флакон з 15 мл (12,7 г) розчину містить 375 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Призначати дорослим: для лікування нападів стенокардії, крім випадків, зумовлених гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією; для попередження нападів стенокардії; при гострому інфаркті міокарда; при гострій лівшлуночкової серцевій недостатності. **Препарат протипоказаний при:** підвищеній чутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку, у разі неможливості корекції кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка за допомогою відповідних заходів; гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії; констриктивному перикардиті; тампонаді серця; тяжкій артеріальній гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжкій гіповолемії; тяжкій анемії; травмах голови; кровотечах; аортальному та/або мітральному стенозу; закритокутовій глаукомі; геморагічному інсульті; гіпотермії; тяжких розладах з боку печінки та нирок. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часті – запаморочення, сонливість. З боку серця: часті – тахікардія. З боку судинної системи: часті – ортостатична гіпотензія; нечасті – судинний колапс. З боку травної системи: нечасті – нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасті – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення:** часті – астенія (відсуття слабкості), почервоніння язика у місці введення. **Термін придатності.** 5 років. **Упаковка.** По 15 мл (300 доз) у флаконі, №1 в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №УА/3055/01/01 від 24.06.2016.

ІЗОКЕТ®. Розчин для інфузій. **Склад:** діюча речовина: isosorbide dinitrate; 1 мл розчину містить 1,0 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні засоби. Вазодилатори, що застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08. **Показання.** Симптоматичне лікування нестабільної стенокардії додатково до стандартної терапії, довготривала терапія вазоспастичної стенокардії (стенокардії Принцметала); гостра лівшлуночкова серцева недостатність різної етіології (слабкість серцевого м'язу за порушенням функції лівого шлуночка); гострий інфаркт міокарда. **Протипоказання.** Гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату; гостра циркуляторна недостатність (шок, колапс); кардіогенний шок (крім випадків, коли кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка завдяки відповідним заходам утримується на достатньому рівні); гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; констриктивний перикардит; тампонада серця; тяжка артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжка гіповолемія; тяжка анемія; геморагічний інсульт; травма голови; захворювання, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску; аортальний та/або мітральний стеноз; закритокутова глаукома; гіпотермія. **Побічні реакції.** **Порушення з боку нервової системи.** Дуже часто: головний біль («нітратний головний біль»); часто: запаморочення, сонливість. **Порушення з боку серця.** Часто: тахікардія; нечасто: посилення симптомів стенокардії. **Порушення з боку судин.** Часто: ортостатична гіпотензія; нечасто: серцева недостатність (ноді може одночасно супроводжуватись брадкардією та неритмічністю). **Порушення з боку шлуночко-кишкової системи.** Нечасто: нудота, блювання. **Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.** Нечасто: алергічні реакції шкіри (наприклад, висипання), короточасна гіперемія обличчя, припливи. **Загальні порушення та порушення у місці застосування.** Часто: астенія. **Термін придатності.** 5 років. **Термін придатності після розведення.** Розведений розчин повинен бути введений протягом 24 годин. **Упаковка.** По 10 мл в ампулі, №10 у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Ейсіка Фармасьютикалз ГмБХ», Німеччина. Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм-на-Рейні, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. **Реєстраційне посвідчення** №УА/3055/02/01 від 18.07.2013, зміни внесені 11.01.2016.

*Докладну інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівця у галузі охорони здоров'я.

¹ Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patient with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997;

Представництво «Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лімітед»,
02002, м. Київ, Броварський проспект, 5и,
тел./факс: (044) 517 75 00, (044) 517 18 08, (044) 517 23 29

Alvogen

Причины толерантности к нитратам понятны не до конца. В числе возможных механизмов рассматривают следующие: истощение сульфгидрильных групп в организме, снижение биодоступности оксида азота, рост свободных радикалов, уменьшение синтеза цГМФ, активация вазоконстрикторных систем. Однако ни одно из средств, корригирующих эти механизмы (донаторы сульфгидрильных групп, аргинин, свободнорадикальные «ловушки», блокаторы PАС, карведилол), на толерантность к нитратам повлиять не могло.

Единственным подходом, который предупреждает потерю чувствительности к этим препаратам, является безнитратный период, т.е. перерыв в приеме нитратов на протяжении 10-12 ч, обычно в ночное

время. Безнитратный период у пациентов, получающих пероральный изосорбида динитрат, не повышает риска стенокардии в ночное время. Напротив, больные, использующие трансдермальные формы нитратов (пластырь), подвержены риску ночного приступа стенокардии.

Влияние органических нитратов на прогноз

В литературе имеют место довольно противоречивые сведения о влиянии органических нитратов на прогноз. Так, Y. Nakamura и соавт. (1999) оценили эффекты длительного приема органических нитратов пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда. По мнению исследователей, нитраты прогноз несколько ухудшают. Эти,

Таблица 4. Побочные эффекты и противопоказания к приему БАБ и АК, которые обосновывают назначение Кардикета как препарата выбора для профилактики приступов стенокардии напряжения

Фармакологическая группа	Побочные эффекты	Противопоказания, в том числе относительные
БАБ	<ul style="list-style-type: none"> • Сексуальная дисфункция • Депрессия • Повышенная утомляемость 	<ul style="list-style-type: none"> • Синусовая брадикардия • Синдром слабости синусового узла • Атриовентрикулярная блокада >1 степени • Острая декомпенсация сердечной недостаточности / кардиогенный шок • Вазоспастическая стенокардия • Атеросклеротическая окклюзия периферических сосудов и синдром Рейно • Бронхообструктивный синдром • Склонность к гипогликемии при сахарном диабете
Недигидропиридиновый АК	<ul style="list-style-type: none"> • Запор 	<ul style="list-style-type: none"> • Синусовая брадикардия • Синдром слабости синусового узла • Атриовентрикулярная блокада >1 степени • Острая декомпенсация сердечной недостаточности / кардиогенный шок • Систолическая дисфункция левого желудочка и/или застойная сердечная недостаточность
Дигидропиридиновый АК	<ul style="list-style-type: none"> • Периферические отеки • Головокружение • Гиперплазия десен 	<ul style="list-style-type: none"> • Кардиогенный шок • Выраженный аортальный стеноз

Таблица 5. Побочные эффекты, противопоказания и лекарственные взаимодействия органических нитратов

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия
<ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипотензия, в том числе ортостатическая, и обмороки • Рефлекторная тахикардия • Головная боль • Приливы крови, чувство жара • Метгемоглобинемия 	<ul style="list-style-type: none"> • АД <90/60 мм рт. ст. • ЧСС <50 и >100 ударов в минуту • Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия • Геморрагический инсульт и черепно-мозговая травма (опасность ликворной гипертензии) • Закрытоугольная форма глаукомы • Дегидратация 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил, варденафил) • Альфа-адреноблокаторы • Дигидропиридиновые АК

а также другие данные послужили поводом пересмотреть место нитратов в антиангинальной терапии и отнести их к препаратам второго ряда. Однако обоснованность выводов Y. Nakamura и соавт. (1999) вызывает сомнения, поскольку тяжесть пациентов, получающих нитраты, была выше, чем у больных, которым нитраты оказались не нужны. Интересны результаты G. Ambrosio и соавт. (2010), которые проанализировали Глобальный регистр острых коронарных событий (n=52 693, 124 центра, 14 стран). Оказалось, что у пациентов, которые длительно принимают нитраты, ОКС имеет менее тяжелое течение, в частности

у них реже возникает элевация сегмента ST. Авторы объясняют это феноменом ишемического preconditionирования, который нитраты «моделируют» у больных. Кроме того, двигательная активность пациентов, получающих нитраты, больше. Выше и их приверженность к реабилитационным программам.

Органические нитраты остаются важным средством в лечении стабильной ИБС. Нельзя исключить, что дальнейшие исследования в очередной раз поменяют наше отношение к этим препаратам, и они вновь займут свою законную нишу в «антиангинальной тройке». ■