

# Ефективність нітропрепаратів у лікуванні стенокардії в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця



М.І. Лутай

**Понад 140 років органічні нітрати залишаються важливою складовою фармакотерапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вони показані для лікування практично всіх форм ІХС, зокрема стабільної, вазоспастичної, нестабільної, постінфарктної, мікрovasкулярної, рефрактерної стенокардії, та застосовуються як для купірування, так і попередження гострих клінічних симптомів захворювання.**

Нітрати є ендотелій-незалежними вазодилаторами, антиангінальний ефект яких реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні й поліпшення міокардіальної перфузії. Нітрати – проліки, які переходять в активну форму після низки метаболічних перетворень, у результаті чого вивільняється оксид азоту, аналог ендотелій-залежного фактора релаксації. Вазодилатація при використанні нітратів має дозозалежний ефект: у низьких дозах вони зумовлюють розширення переважно венозних судин і, як наслідок, депонування крові у венозному руслі та зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом), тиску в камерах серця й напруження його стінок. Це сприяє зменшенню потреби міокарда в кисні, а його перфузія покращується. Нітрати у високих дозах впливають переважно на великі артерії та артеріоли, що приводить до зниження післянавантаження.

Мета антиангінальної терапії пацієнта зі стабільною ІХС – поліпшення якості життя, яка безпосередньо залежить від частоти нападів стенокардії та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Загально-визнано, що застосування нітратів у різних лікарських формах дозволяє ефективно контролювати клінічні прояви стенокардії. Препарати мають виразну антиішемічну дію, тому здатні лікувати й попереджати напади стенокардії, значно підвищують переносимість пацієнтом фізичного навантаження і тим самим покращувати якість його життя.

Хоча нітроглицерин (НГ) для купірування ангінальних нападів використовується у клінічній практиці близько 140 років, лише у другій половині ХХ ст. були створені нові препарати цього класу (ізоробіду динітрат, ізоробіду-5-мононітрат) і нові лікарські форми (для внутрішньовенного введення, у вигляді аерозолу, трансдермальної мазі, пластиру), включно із формами з повільним вивільненням препарату в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Активне вивчення механізму дії нітратів наприкінці ХХ ст. привело до розширення кола показань до їхнього застосування та дозволило встановити, що молекула оксиду азоту відіграє важливу роль у забезпеченні нормальної функції ендотелію судин.

Приймання нітратів пролонгованої дії підвищує толерантність до фізичних навантажень, подовжує час до появи болю та ішемічних змін на електрокардіографії (ЕКГ), як-то депресія сегмента ST, під час проб із дозованим фізичним навантаженням, сприяє зменшенню кількості епізодів больової та безбольової ішемії при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ. Антиангінальна ефективність нітратів зівставна з дією інших антиангінальних

засобів, таких як β-блокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БКК).

Ефективний вплив нітратів на симптоми ІХС підтверджено даними дослідження GISSI-3 (1996), в якому взяли участь 18 895 пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ), що були госпіталізовані протягом перших 24 годин після появи симптомів. Усім планово призначали НГ внутрішньовенно впродовж перших 24 годин, а потім ізоробіду мононітрат по 50 мг/добу трансдермально або перорально шість тижнів. За результатами випробування, застосування нітратів супроводжувалося достовірним антиангінальним ефектом. Одночасне використання нітратів і лізиноприлу сприяло поліпшенню як коротко- (6-тижневого), так і довгострокового (6-місячного) прогнозу.

У масштабному дослідженні ISIS-4 (1995), що включало 58 050 пацієнтів з ІМ, вивчали вплив ізоробіду мононітрату в дозі 60 мг/добу на прогноз порівняно із плацебо. Терапію починали протягом перших восьми годин після розвитку ІМ. Призначення досліджуваного препарату впродовж п'яти тижнів супроводжувалося достовірно вищим антиангінальним ефектом і позитивною, хоча і недостовірною, тенденцією щодо смертності – 7,34% порівняно із 7,54% у групі плацебо.

Незважаючи на невелику кількість масштабних контрольованих клінічних випробувань, тривале застосування органічних

нітратів у кардіологічній практиці довело їхню ефективність. З огляду на цей факт, місце нітропрепаратів відображено у нових європейських рекомендаціях 2019 р. щодо лікування пацієнтів із хронічною ІХС (табл. 1) та покровокового призначення стандартної антиангінальної терапії (рисунок).

Таким чином, у сучасних рекомендаціях нітропрепарати тривалої дії розглядаються як другий крок лікування після призначення ББ або БКК у разі недостатньої ефективності останніх в осіб із низькою частотою серцевих скорочень (ЧСС), дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) або серцевою недостатністю (СН) та у невеликих дозах навіть за низького артеріального тиску (АТ).

Загалом терапія нітратами добре переноситься. Найчастішою побічною реакцією і найпоширенішою причиною скасування застосування нітратів є головний біль. Даний симптом у частки пацієнтів носить транзиторний характер і з часом зникає навіть на тлі продовження терапії, при цьому антиангінальний ефект зберігається. Використання нітратів також може викликати тахікардію, артеріальну гіпотензію, гіперемію, рідко – пре- і синкопальні стани. Серед факторів, що спричиняють розвиток небажаних ефектів, – похилий вік, схильність до гіпотензії та ортостатичних реакцій, підвищений внутрішньочерепний тиск. Найвищий ризик гіпотензивних реакцій відмічено за приймання декількох таблеток НГ

протягом короткого періоду, а також в осіб, які застосовують препарат вперше. Ризик гіпотензії зростає при дегідратації організму (форсована діуретична терапія, обмеження вживання рідини, блювання, діарея), після приймання алкоголю. Для попередження подібних несприятливих реакцій доцільно застосовувати НГ у положенні сидячи. За потреби використання декількох таблеток інтервал між прийомами має становити ≥5 хв. Важливо поінформувати пацієнта, що якщо застосування трьох таблеток НГ протягом 15 хв не супроводжується ліквідацією ангінального нападу, необхідно терміново звернутися по невідкладну медичну допомогу. Аналогічні запобіжні заходи слід вживати і за призначення інших форм нітратів швидкої дії, включно з аерозольними.

Застосування препаратів цієї групи пацієнтами з виразною анемією та патологією печінки підвищує ризик розвитку метгемоглобінемії. При значущих порушеннях функції нирок сповільнюється елімінація нітратів, що потребує корекції дози. Нітрати можуть підвищувати тиск спинномозкової рідини, тому їхнє призначення не рекомендоване (а за потреби використання має відбуватися під пильною увагою) у пацієнтів після геморагічного інсульту та черепно-мозкових травм. Також препарати даної групи здатні підвищувати внутрішньоочний тиск і не показані при закритокутовій формі глаукоми.

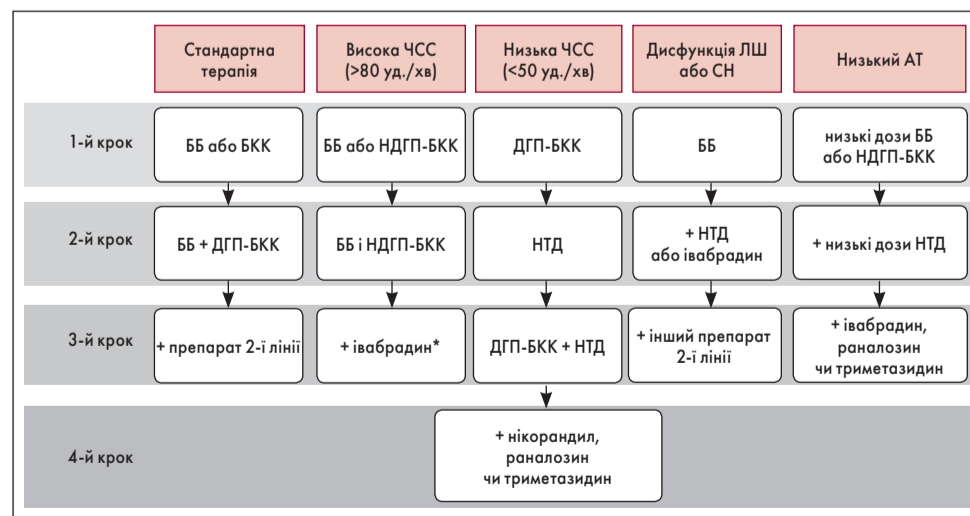
Противопоказаннями для призначення нітратів є шок, колапс, артеріальна гіпотензія з систолічним АТ <100 мм рт. ст. і діастолічним АТ <60 мм рт. ст., гострий ІМ із низьким тиском наповнення ЛШ, закритокутова глаукома з високим внутрішньоочним тиском, підвищення внутрішньочерепного тиску, токсичний набряк легенів, тяжкий аортальний стеноз, збільшення чутливості до препарату. Відносним протипоказанням для використання нітратів є гіпертрофічна кардіоміопатія через потенційну можливість зростання обструкції вихідного тракту й мітральної регургітації.

За призначення нітратів слід пам'ятати про взаємодію із препаратами, які мають виразну гемодинамічну дію. Надмірне зниження АТ можливе при одночасному застосуванні нітратів із лікарськими засобами, здатними чинити синергічний гіпотензивний і вазодилатувальний вплив. Абсолютно протипоказане комбінування органічних нітратів з інгібіторами фосфодіестерази-5, зокрема ліками, які на даний час використовують при терапії легеневої гіпертензії та еректильної дисфункції (силденафіл, тadalafil, варденафіл), а також стимулятором розчинної гуанілатциклази ріоцигуатом. Таке поєднання може призвести до розвитку неконтрольованої гіпотензії.

**Табл. 1. Рекомендації щодо призначення нітропрепаратів для лікування симптомів стенокардії у пацієнтів із хронічною ІХС**

Стенокардія/ішемія (полегшення симптомів)		
Нітрати короткої дії рекомендовані для негайного полегшення стенокардії	I	B
Нітрати тривалої дії слід розглядати як варіант лікування другої лінії, коли початкова терапія ББ та/або НДГП-БКК протипоказана, погано переноситься або недостатньо контролює симптоми стенокардії	IIa	B

Примітка: НДГП-БКК – недигідропіридиніві БКК.



**Рисунок. Покровокова стратегія антиішемічної медикаментозної терапії при хронічному коронарному синдромі згідно з європейськими рекомендаціями 2019 р.**

Примітки: ДГП-БКК – дигідропіридиніві БКК; НДГП-БКК – недигідропіридиніві БКК; НТД – нітропрепарати тривалої дії.  
\* Неприйнятно є пропозиція додавання івабрадину в пацієнтів зі стенокардією та високою ЧСС (>80 уд./хв) або низьким АТ (значення не визначене) як третій крок до ББ і НДГП-БКК (верапаміл, дилтіазем), що є явним протипоказанням за результатами великого рандомізованого клінічного дослідження і відображено в інструкції для медичного застосування івабрадину відповідно до Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА).



Щоб уникнути подібних серйозних реакцій, застосування інгібіторів фосфодіестерази-5 короткої дії (силденафілу) можливе лише за умови принаймні 24-годинної перерви після приймання нітратів, включно із НГ. Для тадалафілу, дія якого є тривалішою, цей інтервал повинен бути подовжений до 48 годин.

Регулярне застосування нітратів, особливо у високих дозах, може призвести до розвитку толерантності, що супроводжується зниженням їхньої терапевтичної ефективності. Ризик появи резистентності до препаратів у різних пацієнтів варіює. Наприклад, постійне використання ізосорбїду динітрату в таблетованій формі по 10–20 мг чотири рази на добу протягом одного місяця супроводжується повною втратою антиангінальної активності у 10–15% хворих, у 60–70% ефективність значно знижується, а у 10–15% дія препарату не змінюється.

Звикання до нітратів має перехресний характер, але є тимчасовим – після нетривалої відміни препарату чутливість до нього повністю відновлюється. Тому для подолання феномена толерантності найраціональнішим вважається режим застосування ліків з обов'язковим безнітратним періодом 10–14 годин упродовж доби. Слід зазначити, що проблема толерантності більшою мірою стосується лікарських форм пролонгованої дії й малоймовірна для швидкодіючих (НГ і частково ізосорбїду динітрату). Одночасне застосування нітратів тривалої дії та сублінгвальних форм НГ не призводить до розвитку толерантності до останніх.

Протягом багатьох років для купірування нападів стенокардії використовують нітрогліцерин. На сьогодні антиангінальну ефективність препарату підтверджено величезним клінічним досвідом. Перша публікація про поліпшення самопочуття пацієнтів зі стенокардією після застосування НГ належить W. Murrell (1879).

Ефективність препарату зумовлена його унікальними фармакологічними властивостями – ліпофільність НГ забезпечує швидкий початок терапевтичної дії, що розвивається у межах 1–1,5 хв і триває 30 хв; препарат фіксується у крові вже через 15 с, а максимальну концентрацію у плазмі – протягом перших 4 хв після сублінгвального приймання. Тривалість дії НГ досить коротка, період напіввиведення становить приблизно 7 хв. НГ, який потрапив у кровоток, зв'язується з еритроцитами і накопичується у стінках судин, зв'язування з білками плазми крові становить майже 60%. Основний шлях виведення – з сечею у вигляді метаболітів; менш ніж 1% застосованої дози елімінує в незміненому вигляді.

Вибір сублінгвальних форм не випадковий, оскільки пряме потрапляння активного інгредієнта з ротової порожнини у системний кровообіг забезпечує майже 100% біодоступність лікарського засобу (ефект першого проходження через печінку виключається). При абсорбції у ШКТ біодоступність НГ знижується майже вдвічі й істотно залежить від індивідуальних особливостей метаболізму.

На сьогодні золотим стандартом терапії нападів стенокардії є застосування сублінгвального НГ у дозі 0,3–0,6 мг кожні п'ять хвилин до зникнення болю або до досягнення максимальної дози 1,2 мг, вжитої протягом 15 хв. На фармацевтичному ринку України НГ представлений

препаратами у вигляді різних лікарських форм, як-то пресовані сублінгвальні таблетки, аерозолі-спреї.

На окрему увагу заслуговують нітропрепарати вітчизняного виробника «Мікрохім» (Україна). Лікарські засоби представлені низкою різних лікарських форм: таблетками швидкої (Нітрогліцерин, Ізо-Мік) та пролонгованої дії (Дикор Лонг), спреями (Нітро-Мік, Ізо-Мік), концентратом для внутрішньовенного введення (Ізо-Мік).

**Нітро-Мік** – гліцерилу тринітрат у формі сублінгвального дозованого спрею (0,4 мг/дозу, 300 доз), що призначений для швидкого купірування ангінозних нападів і надання невідкладної допомоги при гострому коронарному синдромі на догоспітальному етапі. Етиловий спирт, який міститься у препараті, дозволяє йому швидко всмоктуватися навіть у пацієнтів із підвищеною сухістю слизової оболонки ротової порожнини та робить можливим застосування у невідкладній кардіології (інтраназально). Комбінація допоміжних речовин у складі спрею забезпечує велику пружність парів розчинників порівняно з такою для НГ, що робить його випаровування з розчину неможливим. Таким чином, точність дозування НГ у спреї на початку і в кінці терміну зберігання перевищує даний показник для сублінгвальної таблетованої форми.

Згідно з європейськими настановами і рекомендаціями Національного інституту охорони здоров'я та досконалості допомоги Великої Британії (NICE), разова доза НГ складає 0,4 мг, а максимальна – 1,2 мг. Тобто Нітро-Мік відповідає європейським стандартам дозування. Для купірування нападу стенокардії за потреби можна застосовувати послідовно три разові дози (1,2 мг).

**Ізо-Мік** – ізосорбїду динітрат, також представлений у формі сублінгвального спрею, містить 300 доз по 1,25 мг діючої речовини. Препарат використовують для купірування і профілактики нападів стенокардії, гострої недостатності ЛШ, надання невідкладної допомоги в гострому періоді ІМ на догоспітальному етапі, профілактики й усунення коронарспазму при інвазивних дослідженнях коронарних артерій. Особливо ефективний Ізо-Мік у хворих із виразною дисфункцією ЛШ, тахікардією. Антиангінальна дія лікарського засобу настає через 2–3 хв, а за швидкістю він не поступається таблетованим формам НГ, хоча НГ у вигляді спрею має швидше настання ефекту. Перевагою препарату Ізо-Мік є значна тривалість дії порівняно із НГ (1,5 години), що дозволяє попереджати безбольові епізоди ішемії після ангінозного нападу. Слід також зазначити, що Ізо-Мік спрей характеризується більш м'яким ефектом, ніж НГ, що важливо для пацієнтів із поганою переносимістю нітропрепаратів. Сублінгвальний шлях

введення є основною перевагою спреїв, оскільки забезпечує швидке настання терапевтичного впливу та суттєву біодоступність (60%), тоді як при пероральному прийманні середня біодоступність ізосорбїду динітрату становить 22%.

До того ж така форма зручніша у застосуванні за рахунок низки переваг, як-то:

- малий обсяг втрати речовини (50 мкл);
- відсутність необхідності запивати водою;
- титрування індивідуальної дози;
- наявність 300 доз у прозорому флаконі (великий запас доз і видно залишок);
- захист від світла, хімічна інертність (флакон із темного скла).

Також Ізо-Мік випускається у таблетованій формі (5 мг № 50 у банці) для лікування і профілактики ангінозних нападів у пацієнтів зі стенокардією I-II функціонального класу (ФК), а також концентрату для інфузій (1 мг/мл в ампулах по 10 мл № 10) при гострому інфаркті міокарда, зокрема ускладненому гострою лівошлунчковою недостатністю, інших формах гострого коронарного синдрому, нестабільній стенокардії.

**Дикор Лонг** – препарат пролонгованої дії у таблетованій формі, що містить 20, 40 або 60 мг ізосорбїду динітрату № 50. У ШКТ він вивільняється повільно, протягом кількох годин. Абсорбція активної речовини висока. Відносна біодоступність лікарського засобу становить близько 80% (ефект першого проходження через печінку). Терапевтична концентрація досягається через 30 хв, максимальна – через одну годину. Зв'язування з білками плазми крові складає 30%. Препарат метаболізується у печінці з утворенням ізосорбїду-2-мононітрату та ізосорбїду-5-мононітрату (обидва мають фармакологічну активність). Дикор Лонг виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів.

Перевагами пролонгованих лікарських форм для орального застосування порівняно із препаратами негайного вивільнення є:

- тривала дія активних фармацевтичних інгредієнтів;
- зменшення кратності приймання (достатньо один раз на добу);
- зручний режим застосування (підвищує комплаєнс).

Завдяки спеціально підібраній комбінації (гідрофобного і гідрофільного) полімерів досягається особлива структура таблетки, що забезпечує тривале (пролонговане, контрольоване, кероване) розчинення активного компонента (ізосорбїду динітрату) за рахунок двох паралельних механізмів вивільнення: дифузії та повільної (плавної, поступової) ерозії (руйнування) таблеткового ядра.

У відділенні атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»

НАМН України (м. Київ) нітропрепарати короткої дії широко застосовують у осіб із хронічною ІХС при нападах стенокардії. У 30 пацієнтів із діагнозом ІХС – стенокардією напруги II-III ФК, постінфарктним/атеросклеротичним кардіосклерозом, артеріальною гіпертензією (АГ) II-III стадії, 2–3-го ступеня, СН I-II ст., які отримували стандартну антиангінальну терапію (ББ або БКК, статини, антиагреганти) протягом 10 днів, досліджували ефективність застосування спреїв Нітро-Мік 0,4 мг/дозу (n=15) та Ізо-Мік 1,25 мг/дозу (n=15) для купірування нападів стенокардії (табл. 2). Середній вік обстежених хворих становив 61,3±5,8 року, чоловіків було 18 (60%), АГ зафіксовано у 24 осіб (80%), ІМ в анамнезі – у 12 (40%). Середня кількість нападів стенокардії склала 9,8±3,1 на тиждень.

У пацієнтів, які використовували Нітро-Мік, напад стенокардії купірувався у середньому через 31,3±6,2 с, при цьому систолічний АТ знижувався на 12,3±4,5 мм рт. ст., а ЧСС підвищувалася на 11,7±5,2 уд./хв. Для спрею Ізо-Мік ці показники були 101,2±7,2 с; 10,2±4,1 5 мм рт. ст. і 10,3±5,4 уд./хв відповідно. Таким чином, призначення нітратів короткої дії ефективно у хворих на ІХС: застосування сублінгвальних форм спреїв Нітро-Мік та Ізо-Мік забезпечує швидке купірування нападів стенокардії при хорошій переносимості та відсутності суттєвого впливу на основні гемодинамічні показники. Під час приймання даних препаратів не зафіксовано жодного випадку запаморочення.

Насамкінець слід підкреслити клінічну значимість застосування нітратів як симптоматичної терапії в пацієнтів із хронічною ІХС. Зокрема, препарати короткої дії є незамінними для купірування ангінозних нападів. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо лікування стабільного захворювання коронарних артерій нітрати тривалої дії позиціонуються як препарати 2-ї лінії (в межах додаткової терапії до ліків 1-ї лінії, особливо у хворих із низькою ЧСС, а також осіб із дисфункцією ЛШ або СН).

В Україні нітрати тривалої дії лікарі-практики часто призначають короткими курсами 2–3 тижні, що є недоцільним. Нітрати показані пацієнтам з ІХС, у яких, незважаючи на проведення терапії антиагрегантами, статинами і ББ або НДГП-БКК, зберігаються напади больової або безбольової ішемії міокарда, з метою їхньої профілактики та підвищення толерантності хворих до фізичного навантаження.

Замість нітропрепаратів, зокрема, популярне призначення молсидоміну для уникнення толерантності, що теж є недоцільним. Молсидомін не має переваг перед нітратами як препарат антиангінальної дії. Крім того, молсидомін не увійшов до рекомендацій ESC (2019) щодо діагностики й менеджменту осіб із хронічним коронарним синдромом. Із метою уникнення резистентності до нітропрепаратів раціональним вважається режим застосування з обов'язковим безнітратним періодом – 10–14 годин упродовж доби.

Таким чином, висока якість, клінічна ефективність, добра переносимість і економічна доступність лікарських засобів вітчизняного виробника дозволяють рекомендувати нітропрепарати для терапії нападів стенокардії у пацієнтів із хронічною ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції

Табл. 2. Показники при застосуванні препаратів Нітро-Мік та Ізо-Мік у пацієнтів з ІХС

	Нітро-Мік n=15	Ізо-Мік n=15
Середня кратність використання на тиждень	10,1±3,3	9,6±3,4
Середній час до купірування нападу, с	31,3±6,2	101,2±7,2
Середнє зниження АТ, мм рт. ст.	12,3±4,5	10,2±4,1
Середнє підвищення ЧСС, уд./хв	11,7±5,2	10,3±5,4

# Портфель нітратів № 1 в Україні\*

Інформація призначена для спеціалістів. РП UA/2622/01/01 № 1820 від 16.08.2019, РП № UA/11012/01/01, UA/11012/01/02, UA/11012/01/03 № 2320, від 21.11.2019, РП № UA/2621/01/01 № 1655 від 22.07.2019, РП № UA/3186/02/02 № 1716 від 22.12.2017.

## НІТРО-МІК СПРЕЙ

Спрей сублінгвальний дозований  
1 доза містить нітрогліцерину розведеного в перерахуванні на 100 % нітрогліцерин – 0,4 мг

**Відправте жабу у відпустку!**



Єдиний вітчизняний нітрогліцерин у формі спрею  
для швидкого купірування нападу стенокардії

## ІЗО-МІК

1 мл концентрату містить ізосорбїду динітрату 1 мг; 1 доза спрею містить  
ізосорбїду динітрату водного в перерахуванні на 100 % ізосорбїду динітрат – 1,25 мг

**ІЗО-МІК рятує життя!**



- Єдиний вітчизняний ізосорбїду динітрат в ін'єкційній формі
- У формі спрею для профілактики та усунення нападів стенокардії

## ДИКОР ЛОНГ

Таблетки пролонгованої дії № 50  
1 таблетка містить 20, 40 або 60 мг ізосорбїду динітрату

**Звільнення від ішемії!**



Єдиний вітчизняний пролонгований ізосорбїду динітрат  
для профілактики і тривалого лікування стенокардії



НАЙКРАЩЕ РОБИМО ДОСТУПНИМ!

МІКРОХІМ

УКРАЇНЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ

