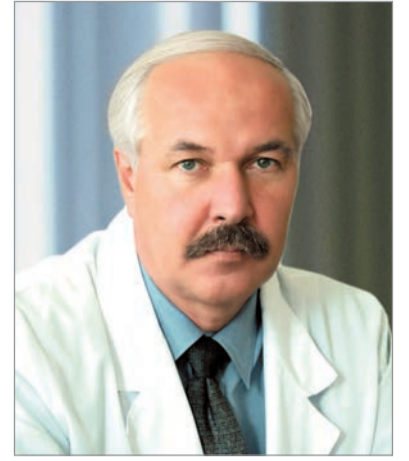


# Стенокардія: не забуваймо класику



М.І. Лутай

**У рутинній практиці кардіолога діагноз «стенокардія» часто встановлюється без достатніх доказів, проте так само часто пацієнт описує типову симптоматику захворювання, яка, однак, не знаходить відображення в його медичній документації. Приблизно половина пацієнтів, які страждають від ангінозних нападів і мають суттєві обмеження під час виконання фізичних навантажень, не приймають нітрогліцерин (НГ). Частково це пов'язано з тим, що хворих недостатньо чітко інформують про дію і спосіб застосування препарату, тож вони просто не розуміють, коли і як ним слід користуватися. У деяких випадках пацієнти бояться приймати НГ, оскільки лікарі позиціонували останній як занадто «сильний» засіб. Іноді медики просто забувають про необхідність внесення НГ до переліку рекомендованих медикаментів, хоча і сьогодні саме він залишається найефективнішим препаратом для усунення ангінозного болю.**

Термін стенокардія (angina pectoris) у його сучасному значенні вперше використав Heberden у 1768 р. під час лекції на засіданні Королівського товариства терапевтів. Через 4 роки (1772) лекцію було опубліковано під назвою «Деякі причини розладів у грудях». Зі смаком, притаманним науковій літературі того часу, автор охарактеризував захворювання «із симптомами різкими і дивними, значними у своїй небезпеці і не такими вже й рідкісними». Основні ознаки стенокардії, описані Heberden, дотепер залишаються незмінними: «хворобливі, дуже неприємні відчуття стискання у грудях», які супроводжуються тривогою та з'являються «під час ходьби, особливо після прийому їжі... і, здається, віднімають життя, якщо тільки посиляться чи протримаються довший час, але варто зупинитися, як вони зникають». Серед причин, які можуть провокувати напади, автор називав й інші види фізичної активності, наприклад їзду верхи, а також кашель і хвилювання. У деяких випадках за тривалого перебігу захворювання лікар спостерігав появу болю в стані спокою (у нічні години). Він також відзначав, що захворювання загострюється взимку, що хворіють переважно оградні чоловіки, старші 50 років. Йому було відомо і про можливість раптової смерті таких пацієнтів. Разом із тим, попри точний і повний опис, Heberden не знав, що симптоми пов'язані із захворюванням серця, тож у якості лікування йому нічого було запропонувати своїм пацієнтам, окрім алкоголю для нападів, спровокованих фізичною активністю, та опіуму — для нічних. Зв'язок між стенокардією та ураженням коронарних артерій (КА) за кілька десятиліть встановили Jenner і Parry.

Стенокардія напруги є типовим проявом ішемії міокарда і класичним клінічним симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС). У свою чергу, ішемія, зумовлена дисбалансом між потребами та кровопостачанням серцевого м'яза, спричиняє каскад патофізіологічних змін, починаючи з порушення перфузії, далі — скоротливої функції, а потім — електрофізіологічних властивостей міокарда (зміни на ЕКГ), що завершується появою больових відчуттів — ангінозного нападу. До виникнення ішемії найчастіше призводять стеноз епікардіальних (магістральних) КА, рідше — локальний чи дифузний спазм епікардіальних судин, а також порушення мікроциркуляції. У деяких пацієнтів зазначені механізми можуть поєднуватися та змінюватись з часом. Слід зазначити, що фіксований стеноз КА, обумовлений атеросклеротичною бляшкою, має гемодинамічне значення за умови, що він становить >50% діаметра судини. Завдяки дослідженням, проведеним у 1980-х роках, стало зрозумілим, що опір кровотоку в місці атеросклеротичного ураження може суттєво змінюватись через коливання тонузу КА як у відповідь на фізичне чи психоемоційне навантаження, так і в стані спокою. При цьому навіть незначні стенози (20-30%) за рахунок збільшення тонузу КА здатні набувати гемодинамічного значення. Спазм КА також можливий при інтактних судинах за даними коронарографії, тобто підвищення тонузу великих епікардіальних артерій може призводити до критичного зниження коронарного кровотоку і появи ангінозного болю (вазоспастична стенокардія).

Наявність у хворого типових нападів стенокардії залишається одним з головних критеріїв діагнозу ІХС. Анамнестичні відомості про ангінозний біль покладено в основу відповідних скринінгових анкет для популяційних досліджень щодо виявлення ІХС, причому результати, отримані при використанні цих анкет (наприклад, опитувальника Rose у порівнянні з даними коронарографії), мають надзвичайно високу діагностичну цінність, яка мало відрізняється від даних найсучасніших інструментальних досліджень (специфічність приблизно 80-95% і чутливість 20-80%).

Поширеність стенокардії серед дорослого населення планети суттєво зростає з віком і в популяції >65 років незалежно від статі становить приблизно 10-14%. Проте той факт, що серед хворих переважають чоловіки, помітив ще Heberden. За даними останнього наймасштабнішого міжнародного реєстру CLARIFY щодо стабільної ІХС, серед понад 33 тис. обстежених із 45 країн світу частка чоловіків

дорівнювала 77,4%. Частота клінічного синдрому стенокардії у пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС залежить від цілої низки обставин (якості медикаментозного лікування, проведення ревазуляризаційних процедур тощо), але навіть за умов активного медичного нагляду і терапії у 20-30% хворих ангінозні напади залишаються.

За даними клініки університету Duke (за участю >17 тис. пацієнтів), наявність типової стенокардії при госпіталізації асоціюється з подальшим несприятливим прогнозом і розвитком інфаркту міокарда (ІМ).

Сьогодні, приблизно через 250 років після того, як Heberden опублікував свою лекцію, збір анамнезу відіграє ключову роль у діагностиці стенокардії. У більшості випадків клінічні прояви захворювання є цілком достатніми для визначення точного діагнозу, а додаткові методи дослідження, у тому числі інноваційні/високотехнологічні, як правило, необхідні для його підтвердження чи виключення альтернативної патології.

Серед клінічних ознак ангінозного нападу принципове значення мають локалізація, характер, тривалість, а також фактори, які його провокують і усувають.

Біль при стенокардії у типових випадках маніфестує у вигляді короткого нападу, локалізується за грудиною, сприймається як стискання, печіння, тяжкість, провокується фізичними (ходьба) та емоційними навантаженнями і зникає після припинення дії провокуючого фактору чи після використання НГ. Деякі пацієнти не сприймають своєї відчуття як біль, тому при підозрі на стенокардію слід обов'язково запитувати про наявність відповідного дискомфорту. Перший опис щодо іррадіації ангінозного болю в ліву руку належить Heberden. Крім того, можлива іррадіація болю в нижню щелепу, ліве плече, в ділянку між лопатками та епігастрій. Важливою особливістю стенокардії є зв'язок з фізичними навантаженнями, специфічною активністю чи емоційним стресом. У класичному варіанті симптоматика наростає при збільшенні навантаження, наприклад при ходьбі у пришвидшеному темпі, у вітряну чи холодну погоду, а також при підйомі вгору. Патологічні відчуття швидко — протягом кількох хвилин — зменшуються і зникають після припинення дії провокуючих факторів. Посилення симптомів при фізичній активності, після переїзду чи одразу після пробудження в ранковій годині також є класичною ознакою стенокардії. Вираженість дискомфорту може зменшуватись при повторних навантаженнях, у деяких хворих спостерігається так званий синдром розходження. Нітрати, в першу чергу НГ, здатні швидко усувати ангінозний біль, тому в цих випадках їх застосування вважається обов'язковим терапевтичним заходом.

Для клінічної оцінки тяжкості захворювання і фізичних можливостей пацієнта міжнародна кардіологічна спільнота рекомендує використовувати класифікацію Канадського кардіологічного товариства щодо функціонального класу стабільної стенокардії. Заснована на визначенні найменшого фізичного навантаження, під час якого з'являються симптоми захворювання, вона відрізняється простотою і дуже зручна в застосуванні (табл.). Функціональний клас (ФК) стенокардії напруги характеризує максимальне обмеження фізичних можливостей хворого. За певних умов поріг виникнення нападу може бути значно вищим, а супутня клінічна симптоматика — суттєво варіювати в різні дні і навіть упродовж однієї доби.

Стенокардію можуть супроводжувати задишка, а також неспецифічні симптоми — слабкість, тривога, нудота, запаморочення. Задишка як еквівалент стенокардії іноді буває єдиним симптомом стабільної ІХС. У таких випадках виникає потреба в проведенні диференційної діагностики з патологією органів дихання.

Важливими складовими клінічного обстеження пацієнта з підозрою на стенокардію є визначення наявності анемії, артеріальної гіпертензії (АГ), клапанних вад серця, гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії чи аритмій. Усім хворим зі стенокардією рекомендовано розрахувати індекс маси тіла (ІМТ) та проводити дослідження щодо супутнього ураження некоронарних артерій. Йдеться

про визначення пульсації на периферичних артеріях, аускульту сонних та феморальних судин, оцінку гомілково-плечового індексу, а також про виявлення ознак коморбідних станів, таких як захворювання щитоподібної залози, патологія нирок чи цукровий діабет. Специфічних особливостей аускульту серця при стенокардії не існує, проте під час чи відразу після епізоду ішемії міокарда можлива поява III та IV серцевих тонів, а також ознак мітральної недостатності.

Окрім типової стенокардії напруги, виділяють ще дві форми, що мають певні особливості, — вазоспастичну та мікроциркулярну. Так, поява ангінозного болю в стані спокою (часто в нічний час), дещо більша тривалість нападу (до 15-20 хв), повільне зменшення больових відчуттів, а також підвищена чутливість до метеорологічних умов (наприклад, поява стенокардії при виході з приміщення в морозну та вітряну погоду) типові для коронарного вазоспазму. Ефективним засобом для усунення нападу є НГ. Слід зазначити, що вазоспастична стенокардія може існувати як самостійний прояв ІХС, а також супроводжувати стенокардію напруги будь-якого ФК. Мікроциркулярна ІХС має ще більше неспецифічних клінічних проявів. При цьому, як правило, спостерігаються типові для стенокардії локалізація і характер болю, проте його інтенсивність може бути відносно меншою, а тривалість — більшою. Часто біль з'являється не під час навантаження, а після нього. У багатьох випадках фіксується недостатня ефективність нітратів. За статистикою, мікроциркулярна ІХС частіше виявляється у жінок середнього віку.

Перебіг ІХС певний час може бути безсимптомним. Захворювання може дебютувати гострим коронарним синдромом (ГКС) / нестабільною стенокардією, тобто ІХС може мати тривалий доклінічний період на фоні підтвердженого коронарного атеросклерозу.

Враховуючи типові умови розвитку нападу стенокардії, реєстрація ЕКГ здебільшого неможлива. Проте у випадках, коли дослідження ЕКГ проводиться, найчастіше виявляються порушення процесів реполяризації у певних ділянках міокарда. Класичними змінами ЕКГ, які відображають ішемію як першопричину стенокардії, вважають горизонтальну чи косинусознидну депресію сегмента ST >1 мм. Реєстрація ЕКГ в стані спокою з використанням 12 стандартних відведень — обов'язкове дослідження в усіх пацієнтів з підозрою на ІХС (клас/рівень доказів I C). Нормальна ЕКГ у стані спокою — не рідкість навіть у хворих з тяжкою стенокардією, проте за певних умов це не виключає появу ішемії з відповідною клінічною симптоматикою. Крім того, на ЕКГ у стані спокою можуть реєструватись інші ознаки ІХС, наприклад рубцеві зміни після ІМ. Визначення динамічних змін ЕКГ під час або відразу після ангінозного нападу (елевація сегмента ST) — важливий етап у діагностиці вазоспастичної

**Таблиця. Класифікація Канадського кардіологічного товариства щодо функціонального класу / тяжкості стабільної стенокардії**

ФК I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не провокує стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових чи тривалих навантаженнях
ФК II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія провокується швидкою ходьбою чи підйомом сходами; фізичними навантаженнями після вживання їжі; в холодну, вітряну погоду; після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження. Рівень ТФН — ходьба більш ніж 2 квартали* / підйом сходами вище, ніж на один поверх, у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1-2 квартали* по рівній поверхні чи підйомі на один поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
ФК IV	Неможливо виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту. Синдром стенокардії може виникати в стані спокою

Примітки: ТФН — толерантність до фізичних навантажень; \* еквівалент 100-200 м.



стенкардії, оскільки повернення сегмента ST до ізолінії дещо запізнюється відносно зникнення болю. На ЕКГ можна виявити інші зміни, такі як гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), блокади лівої і правої ніжок пучка Гіса, синдром преєкзитації, аритмії, порушення провідності. При виборі методів подальшого дослідження чи індивідуальному контролі терапії ця інформація може допомогти у визначенні механізмів, відповідальних за біль у грудях (наприклад, фібриляція передсердь може супроводжуватися дискомфортом у грудній клітці без ураження епікардіальних коронарних судин).

Інші діагностичні заходи для пацієнта зі стабільною стенокардією включають загальний клінічний огляд, лабораторне дослідження (визначення показників ліпідного і вуглеводного обміну, гемоглобіну, креатиніну, за необхідності – тропонінів, печінкових ферментів, креатинінази тощо) та спеціальні інструментальні дослідження (проби з дозованим фізичним навантаженням, фармакологічними агентами, візуалізацією КА тощо). Такий комплекс досліджень дозволяє не тільки підтвердити діагноз, а й визначити супутню патологію і фактори, які погіршують перебіг основного захворювання, провести стратифікацію кардіоваскулярного ризику (тобто отримати інформацію щодо прогнозу пацієнта) та оцінити ефективність лікування.

Слід зазначити, що чинні міжнародні та вітчизняні рекомендації щодо ведення хворих зі стабільною ІХС акцентують увагу на антиангінальній складовій терапії. Лікарські засоби, які усувають чи попереджають напади стенокардії, домінуючого симптому захворювання, розглядаються як основна складова його оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ). Під ОМТ розуміють використання швидкодіючих нітратів (НГ) для усунення нападів стенокардії, а також як мінімум одного антиангінального/антиішемічного засобу для попередження останніх у поєднанні з препаратами, що впливають на прогноз (аспірин, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту).

Загальноновизнаним стандартом для усунення ангінальних нападів уже понад 100 років залишається НГ. Цей препарат з'явився в лікарському арсеналі завдяки доктору Murrell, який наприкінці 1870-х років уперше використав його для лікування пацієнтів зі стенокардією, а 1879 року опублікував дані своїх спостережень у журналі The Lancet. Протягом майже півсторіччя препарат використовували у вигляді розчину, що спричинило певні незручності в зберіганні, дозуванні і прийомі. Ситуація радикально змінилася після того, як у 1925 р. Vaquez запропонував НГ у таблетках.

Можливість використання НГ для усунення ангінальних нападів обумовлена унікальними фармакологічними властивостями цього лікарського засобу, найголовніші з яких – висока швидкість та ефективність дії. НГ використовується в сублінгвальних лікарських формах (таблетках, аерозолях), рідше – в капсулах чи краплях у вигляді спиртового розчину. Такий вибір лікарської форми не є випадковим. Річ у тім, що при абсорбції з шлунково-кишкового тракту НГ активно метаболізується нітратредуктазою, що призводить до зменшення на 50% його біодоступності. Крім того, при пероральному прийомі цей показник характеризується дуже високою індивідуальною варіабельністю, оскільки суттєво залежить від особливостей печінкового метаболізму. Сублінгвальні лікарські форми НГ забезпечують пряме потрапляння активного інгредієнта з ротової порожнини в системний кровообіг і, як наслідок, майже 100% біодоступність лікарського засобу. Терапевтичний ефект НГ розвивається, як уже зазначалося, дуже швидко, протягом перших 1-2 хв після використання. Препарат з'являється у крові через 15 с, а максимальна концентрація у плазмі реєструється протягом перших 2-3 хв після сублінгвального прийому. Звичайний НГ має коротку тривалість дії: період напіввиведення становить до 7 хв (у середньому 1-4 хв).

За механізмом дії НГ як представник фармакологічної групи органічних нітратів зберігають до ендотеліальної незалежності вазодилаторів, антиангінальний ефект яких реалізується за рахунок зменшення потреби міокарда в кисні та покращення міокардіальної перфузії. НГ – ліпофільна сполука, як усі нітрати, він є проліками. Незважаючи на тривалу історію клінічного використання, механізми, відповідальні за фармакокінетику НГ, залишаються не зовсім зрозумілими. Препарат швидко зникає з кровообігу завдяки метаболізму безпосередньо в судинному руслі (вважається, що НГ трансформуються ферментними системами еритроцитів), потім відбувається дифузія в лейоцити, де утворюється оксид азоту (NO). Дуже незначна частина НГ при сублінгвальному використанні біотрансформується у печінці, переважно під впливом глутатіон-S-редуктази, до ди- та мононітратів і гліцерину. Екскреція метаболітів НГ відбувається головним чином нирками, частково – через легені з видихуванним повітрям. Загальний кліренс становить 25-30 л/хв.

Таким чином, активна форма препарату утворюється після низки метаболічних перетворень, у результаті яких

вивільняється NO – субстанція, що є аналогом ендотеліально-залежного фактора релаксації. NO, у свою чергу, активує фермент гуанілатциклазу, що приводить до підвищення синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Збільшення внутрішньоклітинного цГМФ супроводжується відповідним зниженням концентрації іонів  $Ca^{2+}$ , що проявляється розслабленням лейоцитів. Системна вазодилатація – основний гемодинамічний ефект НГ, – як і в інших нітратів, має дозозалежний характер і лежить в основі терапевтичної дії препарату. Проте, враховуючи фармакокінетику сублінгвальних форм засобу, його антиангінальний ефект забезпечує переважно розширення венозних судин, що приводить до депонування крові у венозному руслі та зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом). Зниження притоку крові до серця за рахунок зазначеного механізму супроводжується зменшенням тиску в камерах серця, зокрема в порожнині лівого шлуночка, напруження його стінок, скоротливості кардіоміоцитів, що обумовлює зменшення роботи серця і в кінцевому підсумку скорочення потреб міокарда і кисні. Крім того, зниження напруження міокарда оптимізує його перфузію, особливо в субендокардіальних ділянках, що має принципове значення при виникненні ішемії у хворих на ІХС. Додатковими факторами, які забезпечують зазначену дію, вважають покращення колатерального кровообігу та вибіркове розширення великих коронарних судин. Високі дози НГ, у тому числі при внутрішньовенному введенні, виявляють вплив на артерії та артеріоли з діаметром просвіту понад 100 мкм. НГ попереджує та усуває вазоспазм КА, що підтверджується даними

таблетку НГ чи інший швидкодіючий нітропрепарат, якщо біль не минає відразу після зупинки; прийняти ще одну таблетку НГ, якщо напад триває більше 5 хв. У випадках, коли ангінальний біль відзначається протягом 15 хв після прийому 3 таблеток/доз НГ, рекомендовано, не зволікаючи, звернутися за медичною допомогою.

Донедавна в Україні НГ випускався у єдиній дозі – 0,5 мг. У європейських країнах, у США і Канаді використовували різні дози препарату – від 0,15 до 0,6 мг. Максимальна разова доза для усунення нападу стенокардії становить 1,2-1,5 мг, максимальна добова доза для дорослих – до 10 мг.

Ефективне та швидке усунення нападу стенокардії є одним з основних принципів лікування захворювання, що має важливе значення не тільки для якості життя хворого, а й для попередження ймовірних несприятливих наслідків, оскільки тривалість больового синдрому, тобто гострої ішемії міокарда, понад 20 хв значно підвищує ризик некрозу кардіоміоцитів. Кількість таблеток НГ, що її потребує пацієнт протягом певного часу, наприклад протягом доби чи тижня, використовують для оцінки тяжкості його клінічного стану. Цей простий і надійний показник враховують також як критерій ефективності антиангінальної терапії із застосуванням інших лікарських засобів.

НГ – зручний і безпечний препарат для профілактики стенокардії, індукованої фізичною активністю, тобто його можна використовувати не лише для ліквідації, а й для профілактики очікуваних нападів, які з'являються за певних умов при фізичних та емоційних навантаженнях. З цією метою лікарський засіб призначають за 5-10 хв до запланованого навантаження.



коронарографічних досліджень. Існує думка, що препарат має здатність протидіяти можливим констрикторним факторам. Як усі нітрати, НГ знижує артеріальний тиск (АТ) і рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень (ЧСС). Препарат зменшує тиск заклинювання легеневої капілярів, легеневої венозний тиск і тиск у правому передсерді, що сприяє усуненню симптоматики (задишки) при гострій лівошлунковій недостатності, у тому числі при ІМ з набряком легень. Тому сублінгвальні таблетки НГ показані як невідкладна терапія при гострій недостатності лівого шлуночка різного генезу за відсутності протипоказань та під контролем АТ. Завдяки впливу NO та активації гуанілатциклази НГ має антитромбоцитарні властивості, зменшуючи агрегацію й адгезію тромбоцитів. Крім судинних ефектів, препарат чинить міорелаксуючу дію на непосмуговану мускулатуру бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчо- та сечовивідних шляхів. НГ може ефективно усувати спазм стравоходу, що слід мати на увазі при диференційній діагностиці стенокардії.

Завдяки своїй терапевтичній дії НГ є золотим стандартом лікування різних видів стенокардії, включно зі стабільною стенокардією напруги, вазоспастичною, нестабільною, постінфарктною, а також контролю ангінального синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю. **Синдром стенокардії є основним показанням для призначення лікарського засобу, більш того, ефективне усунення нападів болю в грудній клітці за допомогою НГ вважається чутливим критерієм для підтвердження діагнозу стенокардії.**

Єдиним виключенням в палітрі терапевтичної активності НГ може бути мікроциркулярна стенокардія. Це пов'язано з тим, що препарат практично не впливає на судини діаметром <100 мкм, тобто на мікроциркуляторне русло.

Пацієнтів необхідно інформувати, що при виникненні нападу стенокардії слід негайно припинити навантаження, яке його спровокувало (наприклад, зупинитися, якщо біль з'явився під час ходьби); використати сублінгвальну

НГ – доволі безпечний фармакологічний препарат, найчастішою побічною реакцією на його прийом є головний біль. До 10% хворих відмовляються від НГ саме через цей небажаний ефект, проте в більшості випадків спостерігаються суттєве зменшення інтенсивності і навіть зникнення болю протягом досить короткого часу при продовженні прийому НГ. Терапевтичний ефект засобу при цьому повністю зберігається. Важливою перевагою терапевтичної дії НГ є те, що навіть довготривале рутинне використання препарату не формує толерантності до нього, причому паралельне застосування нітратів пролонгованої дії також не призводить до розвитку толерантності до сублінгвальних таблеток НГ.

Враховуючи фармакологічні властивості НГ, його призначення супроводжується ризиком гіпотензивних реакцій, у тому числі із суттєвим падінням АТ (аж до розвитку синкопальних явищ). Подібні проблеми найчастіше виникають при використанні кількох таблеток протягом короткого проміжку часу, а також у людей, які приймають препарат уперше. Для попередження зазначених ризиків застосовувати НГ рекомендовано в положенні сидячи, про що необхідно інформувати пацієнтів. Інтервал між прийомом 2 таблеток НГ не повинен бути меншим за 5 хв. Слід зауважити, що при використанні НГ у горизонтальному положенні до певної міри втрачається його терапевтичний ефект унаслідок збільшення венозного повернення до серця і, відповідно, посилення роботи органа.

Серед факторів, що створюють умови для розвитку артеріальної гіпотензії та ортостатичних реакцій, відзначають похилий вік, початково низький АТ, підвищений внутрішньочерепний тиск. Ризик гіпотензії зростає при дегідратації організму, після форсованої діуретичної терапії, при обмеженнях у прийомі рідини, патологічних станах, які супроводжуються блюванням і діареєю, а також після вживання алкогольних напоїв. Додаткове зниження АТ можливе при одночасному призначенні НГ та інших

Продовження на стор. 36.



# Стенокардія: не забуваймо класику

Продовження. Початок на стор. 34.

препаратів із синергічними гіпотензивними та вазодилатуючими властивостями, а також антиадренергічними засобами, опіоїдних аналгетиків, барбітуратів, циклічних антидепресантів. Принципове значення має взаємодія НГ з інгібіторами фосфодіестерази-5, лікарськими засобами, які сьогодні застосовуються для лікування еректильної дисфункції (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) та легеневої гіпертензії (силденафіл). Використання таких комбінацій небезпечно з огляду на розвиток неконтрольованої гіпотензії. В основі цієї фармакологічної взаємодії лежить вплив на спільний субстрат – цГМФ. Дія НГ реалізується за рахунок активації синтезу цГМФ, а фермент фосфодіестерази забезпечує його деградацію. Призначення блокувальних фосфодіестерази разом з нітратами, включно з НГ, сприяє вираженій та стійкій вазодилатації, що може призвести до значного падіння АТ і розвитку синкопальних явищ з непередбачуваними наслідками. Для попередження подібних реакцій використання силденафілу можливе щонайменше через 24 год після останнього прийому нітратів. НГ, незважаючи на його фармакокінетику, не є виключенням. Така ж тривалість перерви (>24 год) між прийомом рекомендована й для варденафілу. Для тадалафілу, препарату з більшою тривалістю дії, цей інтервал після прийому НГ повинен бути подовжений до >48 год. Як і інші нітрати, НГ може підвищувати тиск спинномозкової рідини та внутрішньоочний тиск, тому він не рекомендований у хворих після геморагічних інсультів і черепно-мозкових травм, а також у пацієнтів із закритокутовою формою глаукоми, а у випадках гострої необхідності його використання вимагає особливої обережності.

Слід зазначити, що НГ легко втрачає активність під впливом повітря, тепла, вологи, тому відкритий флакон зі звичайними сублінгвальними таблетками не варто зберігати більше 30 днів, за умови, що він щільно закритий і не знає дії прямих сонячних променів, різкого охолодження/заморожування. Враховуючи те, що препарат використовується в невідкладних клінічних ситуаціях, найчастіше в амбулаторних умовах, для забезпечення активності діючої речовини регуляторні органи багатьох країн світу, наприклад FDA у США, регламентують вміст однієї

упаковки НГ кількістю не більш ніж 100 разових доз (таблеток). Стабілізовані сублінгвальні таблетовані форми НГ зберігають активність тривалий час, тобто протягом усього вказаного терміну придатності, якщо після кожного використання щільно закривати упаковку. З 1970-х років НГ випускається у скляних флаконах і ніколи – у пластикових, оскільки з'ясувалося, що при використанні пластикових упаковок відбуваються значні втрати препарату за рахунок активної дифузії діючої речовини у пластик (до 50% за день). Для подолання високої гігроскопічності НГ у флаконах з лікарським засобом застосовують буферний шар з бавовни. При використанні звичайних сублінгвальних таблеток хворі, як правило, самі можуть встановити втрату фармакологічних властивостей НГ за відсутності характерного печіння в ротовій порожнині. Рекомендують звертати увагу пацієнта на наявність подібних відчуттів при прийомі НГ, зауваживши, що в разі їх зникнення в період зберігання препарату обов'язково слід придбати нову упаковку.

Сьогодні в Україні компанія ТОВ НВФ «Мікрохім» представляє широкий спектр препаратів з фармакологічної групи органічних нітратів, включно з НГ. Останній випускається у двох лікарських формах: сублінгвальний спреї у загальноприйнятій для міжнародної практики разовій дозі 0,4 мг активного інгредієнта (Нітро-Мік) та сублінгвальні таблетки, що містять 0,3; 0,4 та 0,5 мг НГ (Нітромакс). Така різноманітність лікарських форм та дозування НГ дозволяє призначити оптимальний у кожному клінічному випадку препарат. Аерозольні упаковки вважаються більш надійними для зберігання лікарського засобу. За даними деяких авторів, НГ у формі спрею характеризується максимально швидким розвитком терапевтичної дії (на 20-30 с швидше, ніж звичайні таблетки). Проте для певної категорії пацієнтів, особливо для осіб старших вікових груп, більш звичним і зручним залишається прийом сублінгвальних таблеток. Контейнери з таблетованим НГ компактні та мають невеликий об'єм, пацієнту зручно зберігати їх при собі за будь-яких умов. Наявність таблеток, які містять різні дози НГ, має принципове значення для вибору індивідуального дозового режиму, про що свідчить наш власний досвід. Наприклад, мінімальна доза Нітромаксу (0,3 мг) забезпечує його зручне та безпечно використання в осіб літнього

віку, хворих з нормальними чи навіть дещо зниженими значеннями АТ, а також у пацієнтів, які приймають препарат уперше. Призначення 0,3 мг НГ у деяких випадках дозволяє мінімізувати побічні реакції, у першу чергу це стосується інтенсивності головного болю. З іншого боку, в разі необхідності / недостатньої ефективності доза препарату може бути збільшена до 0,4 чи 0,5 мг. Дані щодо використання засобу Нітромакс у відділі атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» підтверджують його достатню терапевтичну активність і швидкість дії (антиангінальний ефект реалізується протягом 1-ї хвилини після прийому, в середньому за 48±14 с).

Лікарський засіб Нітромакс (пресовані сублінгвальні таблетки НГ) вітчизняна компанія «Мікрохім» виробляє з 2014 р. Така форма НГ в Україні є інноваційною, по суті, вона повторює брендовий засіб Nitrostat всесвітньо відомої компанії Pfizer. Для максимального збереження активності діючої речовини препарат випускається у скляних флаконах (із затемненого скла) з металевою кришкою та фторопластовим ущільнювачем (замість буферного шару з бавовни). На відміну від препаратів інших виробників, які використовують традиційну технологію при виготовленні швидко розчинних сублінгвальних таблеток, компанія «Мікрохім» для виробництва Нітромаксу розробила оригінальну технологію прямого пресування, що дає можливість досягти високого рівня однорідності вмісту діючої речовини в таблетках, покращити їх механічні властивості та забезпечити більш надійне утримання НГ у таблетках при тривалому зберіганні впродовж усього терміну придатності. У процесі фармацевтичної розробки до складу препарату Нітромакс були введені додаткові інгредієнти: модифікований крохмаль та нерозчинний полівінілпірролідон (Polyplasdone XL), що забезпечує швидку дезінтеграцію таблетки та дозволяє суттєво знизити випаровування НГ. Для маскування гіркої присмаку засобу використовується сахароза. Слід зазначити, що «Мікрохім» – єдина вітчизняна фармацевтична компанія, яка самостійно синтезує низку субстанцій нітровоазодилаторів, включно з НГ, та гарантує їх високу якість на кожному етапі виробництва згідно з вимогами Фармакопеї.



**ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**IMF VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**  
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**  
«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»

**19-21 квітня 2016 року**

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:** Президент України, Кабінету Міністра України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації

**Офіційна підтримка:** Кабінету Міністра України, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Київської міської державної адміністрації

**Організатори:** Національна академія медичних наук України, НМАПО імені П.Л.Шулика, Компанія LMT

**Генеральний партнер:** TOSHIBA

**КРАЇН** 20 **НАУКОВИХ ЗАХОДІВ** 50

**ЕКСПОНЕНТІВ** 350 **WWW.MEDFORUM.IN.UA** 700 **ДОПОВІДАЧІВ**

**ВІДВІДУВАЧІВ** 10 000 **100** **ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ**

**MEDICA EXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMA EXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

**У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ**

**Тематичні напрями Конгресу:** **» ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ**

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи
- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY
- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

**ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ**  
**WWW.MEDFORUM.IN.UA**

Генеральний інформаційний партнер: ZBOROV-INFO, Офіційний інформаційний партнер: АІТЕРА, Медикалі інформаційний network, medical sports network, ЧАСОПІС, УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua  
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ congress@medforum.in.ua

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

**У науково-практичній конференції**

### Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

**14 квітня, м. Київ**

Місце проведення:  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (вул. М. Амосова, 10)



**Початок о 9:00**

До участі в роботі конференції запрошуються терапевти, пульмонологи та алергологи.

Робота конференції буде проходити у формі науково-практичних доповідей провідних вітчизняних фахівців.

Робочі мови конференції: українська та російська.

У роботі конференції візьмуть участь близько 250 осіб.

**Оргкомітет:**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10,  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

**Контактні особи:** професор Гаврисюк Володимир Костянтинович,  
тел.: (044) 270-35-59, e-mail: gavrysyuk@ukr.net;  
професор Дзюблик Олександр Ярославович,  
тел.: (044) 270-35-61, e-mail: oleksandr@pulmon.kiev.ua