

Лечение хронической ишемической болезни сердца нитратами

👁 В.П. Лупанов

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава

Нитраты применяются для купирования и предотвращения приступов стенокардии уже более 120 лет, однако интерес к их использованию у больных **ишемической болезнью сердца** (ИБС) сохраняется. В настоящее время численность этой группы препаратов увеличилась за счет появления новых соединений и лекарственных форм, уточнены и расширены показания к их применению, найдены способы преодоления толерантности к нитратам.

Основными **целями лечения ИБС** являются:

- улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии;
- профилактика острого инфаркта миокарда;
- увеличение выживаемости.

Нитраты существенно уменьшают количество приступов стенокардии, снижают потребность в нитроглицерине, повышают переносимость физической нагрузки, уменьшают частоту ишемической депрессии сегмента ST в период ангинозных болей и при безболевых эпизодах ишемии миокарда, улучшают качество жизни.

Механизм действия нитратов

В неповрежденном эндотелии действие сосудосуживающих медиаторов (серотонин, тромбоксан) ведет к синтезу **оксида азота** (NO) — вещества, структурно идентичного эндотелий-зависимому фактору релаксации (EDRF), который способствует расслаблению мышечной клетки сосудистой стенки. Но если эндотелий поражен атеросклерозом, это приводит как минимум к частичной потере защитных свойств эндотелия, в том числе и к нарушению син-

теза NO. В результате выделяемые тромбоцитами сосудосуживающие вещества диффундируют непосредственно к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки. Хотя сосудорасширяющее влияние NO на сосудистую стенку является основным, NO участвует также в подавлении адгезии и агрегации тромбоцитов, стимулирует дезагрегацию их скоплений. При снижении синтеза эндогенного NO становится очевидной потребность в его экзогенном замещении.

Органические нитраты, такие как изосорбида мононитрат, являются “пролекарствами”, высвобождая оксид азота *in situ*. С момента высвобождения NO влияние нитратов и эндогенного EDRF/NO идентично. В отличие от эндогенного NO нитратам для проявления физиологического эффекта не требуется неповрежденный эндотелий. Нитраты могут расширять сосуды, несмотря на прогрессирующий атеросклероз, и препятствуют агрегации тромбоцитов.

Фармакологические эффекты

Нитраты расслабляют периферические артерии и вены. Это способствует депонированию крови в венах и уменьшает возврат крови к сердцу, снижая таким образом конечное диастолическое давление и объем в левом желудочке (преднагрузку). Вследствие воздействия на артерии (а при использовании более высоких доз — на артериолы) понижается общее сосудистое сопротивление (постнагрузка). Влияние на преднагрузку и постнагрузку облегчает работу сердца и уменьшает потребление кислорода миокардом.

Кроме того, нитраты вызывают перераспределение кровотока к субэндокардиальным областям сердца при частично сужен-

ных коронарных артериях. Этот эффект, вероятно, вызван селективной дилатацией крупных коронарных сосудов. Дилатация коронарных артерий, обусловленная действием нитратов, может улучшить перфузию миокарда. Нитраты также расширяют эксцентрические стенозы, так как могут противодействовать констрикторным факторам, воздействующим на эластичные волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Нитраты способны уменьшать спазм коронарных сосудов.

Снижая преднагрузку и постнагрузку и улучшая коронарный кровоток, нитраты облегчают острую боль при стенокардии, предотвращают приступы стенокардии и уменьшают частоту безболевых (“немых”) периодов ишемии. Эти установленные свойства нитратов позволяют использовать их в качестве основной терапии у больных ИБС.

Таким образом, у больных ИБС со стенокардией потенциально полезными считаются следующие **фармакологические эффекты** органических нитратов:

- расширение системных вен, артерий и артериол;
- благоприятное влияние на коронарное кровообращение и снижение потребности миокарда в кислороде;
- частичная компенсация нарушенной функции эндотелия за счет возмещения недостатка оксида азота.

Показания

Нитраты применяются для купирования приступов стенокардии, длительного лечения ИБС, профилактики приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, терапии тяжелой хронической сердечной недостаточности (в комбинации с сердечными гликозидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и/или диуретиками).

Необходимо отметить, что нитраты у больных ИБС, в отличие от β -блокаторов и антагонистов кальция, не обладают ника-

ким другим действием, кроме антиангинального, поэтому их назначают исключительно при наличии у больного ишемии миокарда и стенокардии как ее проявления.

Противопоказания

С осторожностью назначают нитраты людям с индивидуальной непереносимостью (у таких пациентов наблюдаются тахикардия, гипотония, головная боль при использовании этого класса препаратов), выраженной гипотонией, при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг, с черепно-мозговой травмой, анемией. При выраженном пролапсе митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (из-за возможности усиления митральной регургитации или увеличения обструкции выносящего тракта левого желудочка) возможно развитие обмороков.

Нитраты **противопоказаны** при закрытоугольной форме глаукомы и при инфаркте миокарда правого желудочка.

Силденафил (виагра) и тадалафил (сиалис) – селективные ингибиторы фосфодиэстеразы, применяемые при эректильной дисфункции. Эти препараты потенцируют эффект оксида азота, и поэтому сопутствующая терапия нитратами, которые являются донаторами NO, может приводить к значительному снижению артериального давления (АД) и возникновению ишемии миокарда из-за снижения кровотока в стенозированных коронарных артериях.

Характеристика препаратов

По продолжительности действия нитраты подразделяют: на таблетки и аэрозоли короткого действия (до 1 ч), предназначенные для быстрого купирования ангинозного приступа; обычные таблетки умеренно пролонгированного действия (длительность эффекта 1–6 ч) и специальные таблетки, капсулы, а также пластыри с нитроглицерином значительно пролонгированного действия (6–24 ч). Последние пред-

Врачу первичного звена

Лекарственные формы нитратов и их дозирование

Препарат (лекарственная форма)	Разовая доза	Кратность приема	Начало действия, мин	Продолжительность действия
Нитроглицерин (сублингвальные таблетки)	0,3–0,6 мг	По потребности	1,5–2	10–30 мин
Нитроглицерин (спрей)	0,4 мг	По потребности	2	20–30 мин
Изосорбида динитрат (сублингвальные таблетки)	2,5–10 мг	По потребности	5–10	1–2 ч
Изосорбида динитрат (спрей)	1,25 мг	По потребности	0,25–1,0	1–2 ч
Нитроглицерин пролонгированный (таблетки для приема внутрь)	6,4 мг	3 раза в день	2–5	3–5 ч
Нитроглицерин (буккальные таблетки)	1, 2, 3, 5 мг	2–3 раза в день	2–5	3–5 ч
Изосорбида динитрат (внутри)	10–40 мг	2–3 раза в день	15	4–6 ч
Изосорбида динитрат пролонгированный (внутри)	40–120 мг	1 раз в день	60	10–12 ч
Изосорбида 5-моонитрат (внутри)	20 мг	2 раза в день	30	5–7 ч
Изосорбида 5-моонитрат пролонгированный (внутри)	50–100 мг	1 раз в день	60	10–16 ч
Нитроглицерин (мазь 2%)	1,3–5,0 см	2 раза в день	15	8 ч
Нитроглицерин (накожный пластырь)	0,2–0,8 мг/ч	1 раз в день (10 мг/сут)	30	8–24 ч

назначены для долговременного предупреждения приступов стенокардии.

Нитраты классифицируют и **по лекарственным формам**:

- всасывающиеся через слизистую оболочку рта (таблетки нитроглицерина для приема под язык, аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динитрата);
- всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте (таблетки и капсулы изосорбида динитрата, изосорбида 5-моонитрата, нитроглицерина пролонгированного действия);
- для кожного применения (мази, пластыри с нитроглицерином);
- для внутривенного введения (растворы нитроглицерина и изосорбида динитрата).

Клиническая эффективность нитратов при стенокардии напряжения в значительной степени зависит от того, какой препарат, в какой дозе и лекарственной форме используется, а также от схемы его назначения. Существуют разнообразные формы органических нитратов, подходящие для любой клинической ситуации и дающие

возможность выбрать для больного индивидуальную схему лечения (таблица). Это, с одной стороны, позволяет максимально использовать их терапевтические свойства, а с другой — свести к минимуму риск побочных эффектов.

Купирование приступов стенокардии

Для купирования приступов стенокардии применяют таблетированную и аэрозольную формы нитроглицерина (Нитроминт, нитроспрей-ICN, нитролингвал спрей и др.).

Обычно принимают, желательно в положении сидя, 1–2 таблетки нитроглицерина под язык или 1–2 дозы аэрозоля (Нитроминт), нажимая на дозирующий клапан при задержке дыхания (промежуток между дозами 30 с). Антиангинальный эффект при применении аэрозоля иногда наступает быстрее, чем при приеме таблеток нитроглицерина сублингвально.

При отсутствии эффекта в течение 3 мин повторно назначают 1–2 таблетки нитроглицерина (не более 4 таблеток или 3 доз аэрозоля в течение 15 мин). При сохраняю-

щихся болях дольше 15 мин пациенту необходимо немедленно обратиться в службу скорой помощи.

Основным представителем группы органических нитратов является **нитроглицерин**. Он оказывает миотропное спазмолитическое действие и непосредственно расслабляет мышцы коронарных сосудов. В его механизме действия участвует и центральное тормозящее влияние на симпатический тонус. Антиангинальный эффект обусловлен также перестройкой гемодинамики, связанной с общим сосудистым действием, расслаблением гладких мышц периферических сосудов и особенно с расширением вен.

Под влиянием нитроглицерина уменьшается венозный приток крови к сердцу, давление в правом предсердии и системе легочной артерии, а также периферическое сопротивление сосудов; происходит разгрузка миокарда, снижается его напряжение, связанное с сопротивлением выбросу крови, уменьшаются потребность миокарда в кислороде и энергетические затраты. С ослаблением ишемии постепенно исчезают болевые импульсы от ишемического очага. Способность нитроглицерина купировать приступы стенокардии и предупреждать их появление делает его необходимой частью терапии у больных ИБС.

Пациентам со стенокардией, возникающей при больших и средних нагрузках, нитроглицерин необходим лишь в течение очень короткого периода времени — при повышенных нагрузках (например, при быстрой ходьбе). Именно для них удобна **аэрозольная форма нитроглицерина**, которую рекомендуется применять до предполагаемой физической нагрузки (за 3–5 мин до выхода на улицу). Применение этими пациентами Нитроминта быстро и надежно предотвращает боль.

Иногда нитраты в аэрозоле могут быть назначены в дополнение к нитратам длительного действия, что улучшает переносимость назначенного лечения.

К сожалению, применяемые для лечения стенокардии нитраты не способны полностью излечивать заболевание, однако они изменяют физиологическую ситуацию в миокарде и существенно облегчают работу больного сердца.

При назначении нитратов могут возникать определенные **проблемы**. Это нежелательные эффекты (чаще всего головная боль), развитие привыкания к препаратам (ослабление или даже исчезновение терапевтического эффекта при регулярном применении), появление “синдрома рикошета” — ухудшения течения ИБС при резком прекращении поступления препарата в организм (например, при прерывистой терапии короткодействующими нитратами у больных с тяжелой стенокардией).

Головная боль чаще наблюдается в начале лечения, при продолжении приема она обычно перестает беспокоить. Уменьшение дозы, изменение пути введения препарата или применение анальгетиков уменьшают выраженность головной боли. **Постуральная гипотензия** проявляется головокружением, слабостью и даже кратковременной потерей сознания.

Для предупреждения развития **привыкания** (толерантности) следует найти необходимую дозу препарата, которая дает гемодинамический эффект определенной выраженности. При этом нитраты стараются назначать прерывисто — таким образом, чтобы в течение дня оставался свободный от их действия промежуток (6–8 ч). Выраженность привыкания прямо пропорциональна дозе и частоте приема нитратов. Поэтому в первую очередь следует выбирать наиболее приемлемую для данного больного лекарственную форму и дозу. При длительном применении лекарственных форм короткого действия (сублингвальных таблеток или аэрозоля) ослабления их действия не наблюдается, так как нитроглицерин быстро исчезает из крови, и толерантность к нему не успевает развиваться.

Врачу первичного звена

При использовании нитратов пролонгированного действия (изосорбида динитрата, изосорбида 5-мононитрата) не происходит резкого спада концентрации препарата в крови. Соответственно, на фоне их приема развитие “синдрома рикошета” (синдрома отмены) наименее вероятно. Синдром отмены не наблюдается, или его проявления не так выражены у пациентов, получающих нитраты в комбинации с β -блокаторами.

В последнее время разработаны удобные для применения лекарственные формы нитроглицерина, которые имеют некоторые преимущества по сравнению с традиционными таблетками или капсулами, — в частности препарат **Нитроминт** в аэрозольной лекарственной форме. В баллоне содержится 1% раствор нитроглицерина (180 доз по 0,4 мг). Преимущества Нитроминта следующие:

- при нанесении на слизистую оболочку полости рта препарат быстро всасывается, действие наступает в течение 1 мин;
- аэрозоль обеспечивает точность дозирования, в отличие от таблеток, в которых через 2 нед после вскрытия упаковки количество нитроглицерина — крайне летучего вещества — значительно уменьшается;
- срок годности аэрозольного нитроглицерина до 3 лет (у таблетированной формы — до 3 мес после вскрытия упаковки);
- эффективность аэрозоля нитроглицерина не снижается при сухости слизистой оболочки полости рта;
- аэрозоль нитроглицерина можно эффективно использовать при затрудненном контакте с больным, в том числе при нарушении сознания.

При назначении Нитроминта следует учитывать возможные нежелательные эффекты: иногда возникают головная боль, сердцебиение, легкое жжение в полости рта, головокружение, ощущение жара, покраснение кожи лица; редко — потливость, тошнота; очень редко (особенно при передозировке) — цианоз. Совместное приме-

нение Нитроминта с гипотензивными препаратами и некоторыми антидепрессантами усиливает артериальную гипотензию.

Нитроминт применяют как при нетяжелом течении стенокардии (I–II функциональный класс), так и при острой левожелудочковой недостаточности, инфаркте миокарда. Удобная лекарственная форма в виде аэрозоля расширяет возможности практического врача при назначении препарата.

Рекомендуемая литература

- Гиляревский С.З. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика // Сердце. 2004. Т. 3. № 3. С. 150–155.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК (председатель — акад. Е.И. Чазов). М., 2004.
- Карпов Ю.А. Стабильная стенокардия: роль нитратов в оптимизации лечения // Атмосфера. Кардиология. 2005. № 1. С. 32–34.
- Лупанов В.П. Применение нитратов при стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 1. С. 92–102.
- Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению // Кардиология. 2005. № 8. С. 92–96.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В. и др. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники. М., 2001.
- Оганов Р.Г. Преимущества аэрозольной формы нитратов в лечении ишемической болезни сердца // Медицина. Качество жизни. 2003. № 2. С. 60.
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией // Сердце. 2005. Т. 4. № 1. С. 36–41.
- Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Применение нитратов для профилактики приступов у больных стабильной стенокардией напряжения — каким препаратам следует отдать предпочтение? // Рос. кардиол. журн. 2005. № 1 (51). С. 70–72.