

Нитраты в лечении ИБС: вчера и сегодня

С.Н.Терещенко, Н.А.Джаиани, Е.В.Ильина
Кафедра скорой медицинской помощи
МГМСУ, Москва

Нитраты являются одними из самых старых и наиболее часто применяемых лекарственных средств в кардиологии. В настоящее время практический врач имеет большое число разнообразных форм нитратов, поэтому врачу необходимо знать об особенностях использования каждой из этих форм. В статье рассматриваются основные особенности фармакологии нитратов, отдельно приводятся клинико-фармакологические особенности мононитратов.

Ключевые слова: мононитраты, ИБС, лечение.

Nitrates in IHD treatment: yesterday and tomorrow

S.N.Tereshchenko, N.A.Dzhaiani, E.V.Il'ina
Department of Emergency Care, MSMDU

Nitrates are one of the oldest and most frequently used drugs in cardiology. Nowadays many forms of nitrates are available for health care practitioners, so it's important to know usage features of every nitrate. The article presents data on nitrates pharmacology, special attention to mononitrates clinical pharmacology is paid.

Key words: mononitrates, IHD, treatment.

Нитраты являются одними из самых старых и наиболее часто применяемых лекарственных средств в кардиологии. История применения нитратов начинается с 1846 г., когда впервые A.Sobrero синтезировал нитроглицерин (НГ), а с 1879 г. после опубликованной работы W.Murrel он стал применяться в клинической практике. В 1925 г. L.Vaquez предложил применять НГ в виде желатиновых капсул, которые с 1939 г. стали использовать не только для устранения, но и для профилактики ангиальных болей. В конце 40-х годов был синтезирован изосорбида динитрат (ИСДН), и с начала 60-х годов он с успехом применяется для лечения стенокардии. Следующим этапом было создание в 1981 г. таблетированной формы изосорбида-5-мононитрата (ИС-5-МН).

В настоящее время практический врач имеет большое число разнообразных форм нитратов, в связи с этим следует проанализировать возможности и особенности их применения. Безусловно, при использовании нитратов выбор препарата и способ лечения определяются его фармакокинетикой. В таблице представлена фармакокинетика нитратов.

Значительным достижением последнего времени является создание нитратов короткого действия в

виде аэрозолей, содержащих либо НГ, либо ИСДН. Всасывание активного вещества через слизистую оболочку происходит в течение нескольких секунд, антиангинальный эффект наступает через 1–2 мин и сохраняется (в зависимости от лекарственного средства) от 15 мин до 1,5 ч. Таким образом, сублингвальная форма нитратов может использоваться не только для купирования приступов стенокардии, но и для их профилактики перед физической нагрузкой. В исследовании С.Ю.Марцевича и др. [9] сравнивалась эффективность аэрозоля НГ с капсулами НГ для сублингвального приема у больных стабильной стенокардией. В исследовании показано, что время наступления антиангинального эффекта у спрея НГ было достоверно меньше, чем у капсул НГ ($p < 0,05$).

Механизмы действия нитратов были объяснены работой R.Fuchgott [2], который установил, что вазодилатирующее действие ацетилхолина возможно лишь при сохраненном эндотелии в присутствии продуцируемого последним собственно эндотелиального релаксирующего фактора (endothelium derived relaxing factor) (EDRF), который является эндогенной окисью азота. НГ является прототипом данного вещества [3]. Все нитраты способны высвобождать оксид азота в гладкой мускулатуре сосудов. НГ подвергается денитрированию с высвобождением свободного нитридного иона в гладкомышечных клетках и в других тканях под действием глутатион-S-трансферазы. В результате ферментативных реакций из исходной молекулы высвобождается оксид азота, являющийся активным вазодилататором, который сам по себе может высвобождать оксид азота. Оксид азота активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходит расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. За счет чего и происходит вазодилатирующее действие нитратов, в основном венозной системы. В результате уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению давления в желудочках сердца. Данный гемодинамический эффект нитратов снижает потребность миокарда в кислороде и уменьшает ишемию миокарда [5–7]. Положительные эффекты нитратов обусловлены увеличением объемного и перераспределением артериального коронарного кровотока за счет раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда, увеличением парциального давления кислорода в перинфарктной зоне и ограничением ее размеров. Все это приводит к улучшению сократимости левого желудочка за счет уменьшения зон дискинезий [2]. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов оксид азота, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий, и количество которого снижается при атеросклерозе. В связи с чем, терапия нитратами, обеспечивающая восполнение дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора, в определенной степени может рассматриваться как заместительная [5]. Кроме того, нитраты обладают антитромботическим, антиагрегантным эффектом. Таким образом, перечисленные поли-

Сведения об авторе:

Терещенко Сергей Николаевич – профессор, д.м.н., зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

Джаиани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Ильина Елена Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Фармакокинетика нитратов [8]			
Показатель	НГ	ИСДН	ИС-5-МН
Эффект первого прохождения	+	+	–
Биоэффективность	Малая (сублингвально 50%)	Малая (сублингвально 59%, перорально 22%)	Высокая (перорально 100%)
Время действия	Короткое (сублингвально 10–30 мин)	Среднее (сублингвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительное (перорально 300–360 мин)
Время полувыведения	2–4 мин	30–40 мин	240–360 мин

компонентные эффекты нитратов обеспечивают антиангинальный и антиишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС. То есть нитраты решают ряд важных задач лечения ИБС: они устраняют ишемию миокарда и ее основное клиническое проявление – стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента. Все это позволяет нитратам оставаться во всех международных и отечественных рекомендациях. На сегодняшний день альтернативы нитратам в лечении болевых форм ИБС нет.

В настоящее время во врачебной практике в лечении стенокардии наиболее широко применяются ди- и моонитраты, рассмотрим их особенности.

ИСДН по сравнению с нитроглицерином оказывает более продолжительное действие, вызывает меньшее количество осложнений в виде головной боли и обмороков, толерантность к нему развивается медленнее. Это явление обусловлено тем, что ИСДН на 70% состоит из долгоживущего метаболита ИС-5-МН, обладающего высокой биологической активностью, и на 20% – из короткоживущего изосорбида-2-моонитрата. В многочисленных работах продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность ИСДН. Однако в этих же работах отмечено быстрое развитие толерантности к этим препаратам [1, 13, 14].

В отличие от ИСДН моонитраты имеют 100% биодоступность и у них отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Так же ИС-5-МН имеет длительный период полувыведения и линейную зависимость «доза-эффект». ИС-5-МН оказывает меньшую рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы.

Пролонгированное действие ИС-5-МН обеспечивается его фармакокинетикой. Все это делает терапию ИС-5-МН более предсказуемой, удобной для пациента (кратность приемов, отсутствие связи с приемом пищи) [5].

Что касается развития толерантности к ИС-5-МН, имеются противоречивые данные. Так, одни авторы описывают развитие толерантности уже через неделю приема небольших доз (20–40 мг) ИС-5-МН [15]. Другие авторы утверждают, что к ИС-5-МН толерантность развивается реже, чем при лечении ИСДН [16, 17].

Большой интерес представляет исследование COMPASS [18]. В этом исследовании оценивалась эффективность лечения стабильной стенокардии при однократном и двукратном приеме ИС-5-МН. Эффективность лечения оценивалась как «превосходная», «лучшая», «низкая». В результате исследования было показано, что в группе с однократным приемом ИС-5-МН «превосходная» эффективность отмечена у 70% больных, а в группе с двукратным приемом только у 36% пациентов. В данной работе была продемонстрирована низкая толерантность к ИС-5-МН, наименьший процент больных, у которых развилась толерантность, были пациенты, которые получали ИС-5-МН однократно.

При выборе нитратов для лечения стенокардии следует отдавать предпочтение ИС-5-МН. Это связа-

но с тем, что препараты ИС-5-МН имеют преимущества перед препаратами ИСДН. Так, в исследовании по сравнению ИС-5-МН с нитросорбидом (в одинаковых дозах) у больных стабильной стенокардией было продемонстрировано, что ИС-5-МН превосходит нитросорбид по антиангинальной эффективности, что объясняется лучшими фармакодинамическими эффектами. Приведены результаты еще одного исследования. В данном случае, целью исследования являлось сравнительное изучение влияния ИС-5-МН и нитросорбида на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Эффективность оценивали по динамике толерантности к повседневной физической нагрузке, количеству приступов стенокардии, их тяжести и продолжительности, а также потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина. В результате исследования было показано, что ИС-5-МН 40 мг, принимаемый двукратно в сутки в сравнении с нитросорбидом 10 мг 4 раза в сутки, по эффектам на целевые точки превосходил последний. Таким образом, прием ИС-5-МН является эффективным, удобным и безопасным для долговременной антиангинальной профилактики.

Практическому врачу необходимо помнить, что при длительном лечении нитратами возможно развитие толерантности, что связано с дефицитом SH-групп. К сожалению, все нитраты вызывают перекрестную толерантность при приеме в больших дозах. Обычно наблюдается постепенное развитие толерантности к препаратам длительного действия (энтеральные и трансдермальные формы), а при длительной непрерывной внутривенной инфузии – в течение нескольких часов [Steering, 1991]. Для преодоления толерантности существует только единственный способ, это прерывистое назначение нитратов. При этом безнитратный интервал должен составлять не менее 12 ч для предупреждения толерантности при длительном применении ИСДН с замедленным высвобождением в дозе 40 мг; и 18 и 24 ч, когда доза этого препарата составляет 80 и 120 мг соответственно, препарат принимается один раз в сутки, но если развивается толерантность нужно сделать перерыв (Abshagen, 1996; Ishikawa и соавторы, 2000; Kosmicki и соавторы, 2000).

Как было сказано выше, к ИС-5-МН толерантность развивается позже по сравнению с ИСДН. В ряде отечественных работ [5, 19] было продемонстрировано, что при развитии толерантности к ИСДН при переходе на ИС-5-МН, в частности на Моно Мак или Моночинкве, удавалось получить хороший терапевтический эффект.

Механизм развития толерантности до конца не изучен, и всегда был и остается объектом бурных дискуссий. Можно выделить четыре наиболее значимые гипотезы [20].

Первая – нейрогормональная гипотеза [21], говорит о том, что введение нитратов сопровождается рефлекторным выбросом вазоконстрикторных гормонов, активирует САС и РААС, тем самым снижающих вазодилатирующий эффект нитратов. Эта теория до настоящего времени не документирована

и не подтверждена исследованиями. В связи с этим осуществлялись попытки предотвращения толерантности путем параллельного применения иАПФ [22, 23]. Некоторые из этих препаратов (например, каптоприл и зофеноприл) могут выступать в качестве доноров сульфгидрильных групп. Установлено также, что ингибиторы АПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов [Watanabe и соавт., 1997; Heitzer и соавт., 1998]. Также местные биохимические реакции могут играть роль в снижении эффективности нитратов и развитии клинического феномена толерантности. Как показали результаты недавних исследований: стойкая ответная реакция может происходить на уровне сосудистой стенки. Так, введение нитратов увеличивает продукцию супероксид аниона и вазопрессорного гормона эндотелина [24].

Вторая – гипотеза увеличения объема плазмы крови [21, 22]. Гипотеза объемного увеличения плазмы крови утверждает, что индуцируемое нитратами увеличение объема плазмы полностью нивелирует эффекты препаратов на преднагрузку. Увеличение объема плазмы – это закономерный ответ на терапию нитроглицерином. Роль увеличения объема плазмы в развитии толерантности полностью не изучена. В свете этой гипотезы были попытки предотвращения толерантности с помощью диуретической терапии. Однако не было получено обнадеживающих результатов [25–28].

Третья – гипотеза свободных радикалов. Нитратная толерантность возникает вследствие увеличения свободных радикалов, производимых эндотелием сосудистой стенки, в процессе терапии нитратами. Нитраты увеличивают продукцию супероксид аниона [29, 30]. Механизм увеличения супероксид аниона до сих пор не ясен, но недавнее исследование продемонстрировало специфическую роль ангиотензина II в увеличении синтеза этого вещества [33]. Имеются предположения, что ингибирование супероксид аниона позволит уменьшить толерантность к нитратам [32–34].

И последняя гипотеза – это гипотеза сульфгидрильного истощения [22]. Согласно этой гипотезе, потеря сульфгидрильной группы, вызывает нарушение внутриклеточной биотрансформации нитратов, ак-

тивирует вазоконстрикторные эндогенные механизмы, тем самым, увеличивая внутрисосудистый объем.

Вопрос с причиной развития толерантности к нитратам и пути ее преодоления остаются нерешенными на сегодняшний день. Следует неукоснительно следовать правилам назначения нитратов. Во-первых, назначать нитраты только тем больным которым они показаны, во-вторых строго соблюдать прерывистый режим дозирования, в зависимости от используемых доз препаратов.

Таким образом, широкие возможности современной терапии нитратами, являются очень важной стороной нашей повседневной клинической практики. Сегодня уже не ограничиваются использованием обычных лекарственных форм мононитратов, а создают специальные лекарственные формы, содержащие в микросферах изосорбид-5-мононитрат. Активное вещество, через дозирующие мембраны, замедленно высвобождаясь, оказывает пролонгированное действие в течение 19–24 ч.

Литература

1. Parker D., Parker O. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. 1998.
2. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н. Лечение острого инфаркта миокарда различными лекарственными формами нитратов. 1994.
3. Бертрам Катцунг Г. Базисная и клиническая фармакология. 1998; том 1.
4. Сидоренко Н.Б. Точка зрения клинического фармаколога на использование нитратов в кардиологии» Избранные лекции для практикующих врачей. IX Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство», 2002.
5. Чернова Е.В., Кучинская Н.Г и др. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности изосорбид-5-мононитрата у больных резистентных к терапии изосорбид динитратом. М.: 2000.
6. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. М.: Медицина, 1989; 252.
7. Held P., Olsson G. The rationale for nitrates in angina pectoris. Can.J. Cardiology. 1995; 4: 11–13.
8. Белоусов Ю.Б. Место мононитратов в терапии ИБС. Кардиология. 2000; 7: 85–96.
9. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э. и др. Сравнительное изучение нового аэрозоля нитроглицерина (Нитроспрей-ICN) и обычных капсул нитроглицерина для приема под язык у больных стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология. 2003; 3.

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который считается медиатором релаксации. Снижает преднагрузку (за счет расширения периферических вен) и постнагрузку (за счет уменьшения ОПСС).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 90–100 %, распределяется по всему организму. C_{max} достигается в плазме через 1–1,5 ч, $T_{1/2}$ – около 5 ч, что в 8 раз выше, чем у изосорбид динитрата. Выводится почками в виде метаболитов, около 2% – в неизменном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его перераспределению в ишемизированные области, уменьшает конечный диастолический объем левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения.

МОНОЧИНКВЕ®

МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД

Изосорбид-5-мононитрат (Берлин-Хеми/А. Менарини, Германия)

Таблетки 40 мг №30. Капсулы ретард 50 мг №30

Специальная рецептура Моночинкве® ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после одноразовой суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Моночинкве: Профилактика приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Моночинкве ретард: профилактика и долговременная терапия стенокардии III–IV функционального класса. Восстановительное лечение после инфаркта миокарда. Лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Представлена краткая информация производителя о препарате. Для получения полной информации ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

10. Лепяхин В.К., Кукек В.Г., Синюхин Ю.М. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарственных веществ на основе изучения их фармакокинетики. 1982.
11. Reichek N., Priest C. et al. Antianginal effects of nitroglycerin patches. *Am J Cardiology*. 1984.
12. Parker J.O., Fung H-L. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiology*. 1984.
13. Parker J.O., Farrel B. et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med*. 1987.
14. Bassan M.M. The daylong pattern of the antianginal effect of long-term three times daily administered isosorbide dinitrate. *J Am Coll Cardiol*. 1990.
15. Kohli R.S., Rodrigues E.A. et al. Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. *Am J Cardiology*. 1986.
16. Parker J.O. Eccentric dosing with isosorbide 5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiology* 1993 Thadani U. et al. Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide 5-mononitrate. *Ann Intern Med*. 1994.
17. Chrysant S.G., Glasser S.P., Bittar N. et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide-mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiology*. 1993.
18. Przemyslaw Kardas COMPASS. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiology*. 2004.
19. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Климко В.В. Оценка эффективности изосорбид -5-мононитрата у больных ИБС, резистентных к терапии изосорбидом динитратом. *Клиническая медицина*. 2001; 5.
20. Needleman P., Johnson E.M. Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacology Exp Ther*. 1973.
21. Parker J.D., Farrell B., Fenton T. et al. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation*. 1991.
22. Parker J.D., Parker J.O., Effect of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on hemodynamic and counterregulatory responses during continuous therapy with nitroglycerin. *J. Am. Coll Cardiol*. 1993.
23. Katz R.J., Levy W.S. et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*. 1991.
24. Munzel T., Giaid A. et al. Evidence for a role endothelin 1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995.
25. Sussex B.A. et al. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacology Ther*. 1994.
26. Алмазов В.А., Трешкур Т.В. и др.. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата.
27. Mohanty N., Wasserman A.G. et al. Prevention of nitroglycerin tolerance with diuretics. *Am Heart J*. 1995; 130: 522–527.
28. Parker J.D., Parker A.B., Parker J.O. et al. The effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable ang. *Circulation*. 1996; 93: 691–696.
29. Rajagopalan S. et al. Angiotensin 11 mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1916–1923.
30. Munzel T. et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance : a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest*. 1995.
31. Watanabe H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental vitamin E on attenuation of the development of nitrate tolerance. *Circulation*. 1997.
32. Munzel T., Kurz S., Rajagopalan S., et al. Hydralasin prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase : a new action for an old drug. *J Clin Invest*. 1996 ; 98: 1465–1470.
33. Yeates R.A., Schmid M. Total prevention of the development of in vitro tolerance to organic nitrates: experiments with antioxidants. *Arzneimittel-forschung*. 1992.
34. Parker J.D., Parker A.B., Farrell B., Parker J.O. Effect of hydralasin on the development of tolerance to continuous nitroglycerin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997; 280: 866–875.