

**В.П.ЛУПАНОВ**, д.м.н., профессор, НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова,  
РКНПК Минздравсоцразвития России, Москва

# Применение нитратов у больных хронической ишемической болезнью сердца

**В настоящее время для лечения стенокардии применяют три препарата из группы нитровазодилататоров — нитроглицерин (НГ), изосорбida динитрат (ИД) и изосорбida мононитрат (ИМН), являющийся естественным метаболитом ИД.**

**Ключевые слова:** нитраты, ишемическая болезнь сердца, побочные эффекты, нитроглицерин, антиангинальная терапия

**П**одобрать для пациента индивидуальную схему лечения, максимально использовать терапевтические свойства нитратов, а также снизить риск побочных эффектов позволяет разнообразие лекарственных форм нитратов (таблетки для приема под язык, аэрозоли, обычные таблетки для приема внутрь, специальные медленно высвобождающиеся таблетки и капсулы для приема внутрь, накожные лекарственные формы) (табл. 1).

При назначении нитратов необходимо учитывать такие факторы, как образ жизни больного, тяжесть ИБС, особенностя ее возникновения и течения.

Нитроглицерин (НГ) — основной представитель группы органических нитратов, оказывает миотропное спазмолитическое действие, непосредственно расслабляя мышцы коронарных сосудов. Под влиянием препарата венозный приток крови к сердцу уменьшается, давление в правом предсердии и системе легочной артерии снижается, периферическое сопротивление сосудов уменьшается, происходит разгрузка миокарда, снижаются его потребность в кислороде и энергетические затраты, напряжение, связанное с сопротивлением выбросу крови. Помимо ослабления ишемии постепенно исчезает болевая импульсация от ишемического очага и прекращается болевой синдром. НГ способен купировать приступы стенокардии и предупреждать их появление, поэтому является неотъемлемой частью терапии больных ИБС. Если стенокардия возникает при больших и средних нагрузках, принимать НГ необходимо лишь в течение очень короткого периода времени и только при повышенных нагрузках. В данном случае быстро и надежно предотвратить боль позволяет применение НГ в виде аэрозоля. Нитраты в форме аэрозоля можно назначать дополнительно к таблетированным формам длительного действия, что позволяет улучшить переносимость и эффективность назначенного лечения.

Практически у всех больных при первом приеме НГ возникает головная боль, поэтому рекомендуется использовать короткодействующий НГ в дозе 0,25 мг и менее. При отсутствии выраженной боли дозу препарата можно удвоить. Через

несколько дней головная боль уменьшается или исчезает, поэтому можно принимать препарат в терапевтической дозе. Боль также можно уменьшить приемом анальгетика или прикладыванием льда на затылок.

Для купирования приступов стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности, ИМ применяют аэрозольную форму НГ (Нитроспрей, Нитроминт и др.), обладающую следующими преимуществами:

- при нанесении на слизистую полости рта быстро всасывается, действие наступает в течение 1 минуты;
- аэрозоль обеспечивает точность дозировки; в отличие от таблеток, в которых через 2 недели после вскрытия упаковки количество НГ значительно снижается;
- срок действия аэрозольного НГ в баллоне до 3 лет, что значительно превышает срок годности обычных таблеток — до 3 месяцев после вскрытия упаковки;
- эффективность аэрозоля НГ не снижается при сухости слизистой оболочки полости рта;
- аэрозоль НГ можно эффективно использовать при затрудненном контакте с больным, нуждающимся в приеме препарата, или у пациента, находящегося в бессознательном состоянии.

Аэрозоль выпускается в баллончике, содержащем 0,2–0,4 мг препарата в одной дозе (во флаконе для ингаляции 200 доз).

В одной дозе аэрозольной лекарственной формы (Нитроминт) содержится 0,4 мг НГ, а в баллоне — 180 доз НГ.

Применение НГ может сопровождаться побочными эффектами: головной болью, сердцебиением, временными легким жжением в полости рта, головокружением, ощущением жара, покраснением кожи лица; редко — потливостью, тошнотой; очень редко (особенно при передозировке) — цианозом. При одновременном применении Нитроминта с гипотензивными препаратами и некоторыми антidiпрессантами усиливается артериальная гипотензия.

Для купирования приступа стенокардии или для профилактики перед нагрузкой, обычно вызывающей стенокардию, также применяют изосорбida динитрат в виде спрея (Изокет-аэрозоль) для разбрзгивания на слизистую полости рта или на внутреннюю поверхность щеки. Препарат выпускается в стеклянных флаконах объемом 15 мл, содержит 300 доз по 1,25 мг ИД. Если болевой синдром сохраняется после первого впрыскивания, то процедуру можно повторить.

ИД выпускается в виде аэрозоля для ингаляции в полости рта, таблеток для сублингвального приема, таблеток для применения внутрь, трансдермальных и буккальных форм, в растворах для внутривенного введения (табл. 2).

Нежелательным свойством ИД является низкая и непостоянная биодоступность, т.е. полнота попадания лекарственно-го средства в системный кровоток (при приеме внутрь ИД она равняется 20–25%). Внутрь назначают следующие препараторы ИД короткого действия: Кардикет, Нитросорбид, Изокет, дозы которых варьируют от 20 до 120 мг. Препараты короткого действия необходимо принимать каждые 4–6 часов.

Больным стенокардией часто назначают препараты ИД пролонгированного действия (с замедленным высвобождением), обеспечивающие терапевтическую концентрацию лекарственного соединения в плазме до 8–12 часов: Кардикет ретард в таблетках по 20, 40, 60 мг по 1–3 раза в сутки (в зависимости от ФК больного) и в капсулах 120 мг 1 раз в сутки и др. Для предотвращения развития толерантности схема назначения ИД должна быть асимметричной (прерывистый прием) с сохраненным безнитратным промежутком.

Кардикет ретард в капсулах назначают в дозе 120 мг 1 раз в сутки. Эта форма содержит две фракции: быстрорастворимую, обеспечивающую наступление эффекта через 30–40 минут после приема, и медленно высвобождающуюся фракцию, обеспечивающую антиангиальный эффект в течение 14 часов, что приводит к надежному контролю ишемии в течение суток. Препарат не повышает риска артериальной гипотензии и имеет преимущества перед Кардикетом ретард в

таблетках, назначаемым 2–3 раза в сутки [4]. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС (приступов стенокардии, безболевой ишемии миокарда, ИМ, внезапной смерти) в наиболее опасные ранние утренние часы наиболее эффективно применение препарата Кардикет ретард в дозе 120 мг. При подборе оптимальной дозы ИД необходимо учитывать реакцию АД через 2 часа после его приема (снижение АД на 10–15 мм рт.ст. соответствует максимальной дозе для данного пациента). При наличии головной боли или избыточном снижении АД дозу препарата необходимо уменьшить.

Изосорбида-5-мононитрат. ИМН является фармакологически активным метаболитом ИД. При приеме внутрь он превращается в ИС-5-МН (60%) и изосорбид-2-мононитрат (25%). В последние годы широко применяют различные лекарственные формы ИМН, т.к. их эффект несколько слабее, чем ИД, но более продолжителен. Для получения достаточно-го антиангинального эффекта необходимо назначать более высокие дозы ИС-5-МН, но применять их можно реже. ИМН выпускают в виде таблеток обычного и пролонгированного действия для приема внутрь.

Стандартные лекарственные формы ИМН — таблетки по 20 и 40 мг — (Эфокс, Моночинкве, Моно Мак) назначают 1–2 раза в день в зависимости от частоты приступов стенокардии. К препаратам ИМН продленного действия относятся Эфокс-лонг, Моно Мак депо, Моночинкве ретард (капсулы), Оликард, Пектрол. Использование доз препаратов от 40 до 100 мг при однократном приеме обеспечивает терапевтическую концентрацию в плазме в течение 12 часов и более низ-

**Таблица 1. Лекарственные формы органических нитратов и рекомендуемые дозы**

Препарат, лекарственная форма	Дозы (разовые)	Кратность приема	Начало/продолжительность действия
Нитроглицерин (сублингвальные таблетки, капсулы)	0,3–0,6 мг	1–3 раза в течение 15 мин	1,5–2 мин/10–30 мин
Нитроглицерин (аэрозоль, под язык)	0,4 мг (одна ингаляция)	По потребности	2 мин/20–30 мин
Изосорбига динитрат (сублингвальные таблетки)	2,5–10 мг	По потребности	5–10 мин/1–2 ч
Изосорбига динитрат (аэрозоль)	1,25 мг (одна ингаляция)	По потребности	0,25–1,0 мин/1–2 ч
Нитроглицерин пролонгированного действия в виде таблеток (внутрь)	6,4 мг	3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
Нитроглицерин (букальные пластины на десну)	1, 2, 3 и 5 мг	2 или 3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
Изосорбига динитрат (внутрь)	10–40 мг	2 или 3 раза в день	15 мин/4–6 ч
Изосорбига динитрат пролонгированный (внутрь)	40–120 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
Изосорбига-5-мононитрат (внутрь)	20 мг	2 раза в день	30 мин/5–7 ч
Изосорбига-5-мононитрат пролонгированный (внутрь)	50–100 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–16 ч
Нитроглицерин в форме 2%-ной мази, накожно	0,5–2,0 дюйма (1 дюйм = 2,54 см)	2 раза в день	15 мин/8 ч
Накожный пластырь с нитроглицерином	0,2–0,8 мг/ч (10 мг/сут)	1 раз в день	30 мин/8–24 ч (необходим 12-часовой свободный интервал)

**Таблица 3. Нитраты и нитратоподобные препараты при стабильной стенокардии**

<b>Действующее вещество</b>	<b>Длительность действия</b>	<b>Препарат</b>	<b>Обычная дозировка</b>
Нитроглицерин (глицерил тринитрат)	Короткодействующие	Нитроминт, Нитрокор, Нитроспрей,	0,3—1,5 мг под язык при приступах стенокардии
	Длительно действующие	Нитронг форте	6,5—13 мг 2—4 р/сут
Изосорбida динитрат	Умеренной продолжительности	Кардикет 20, Нитросорбид,	20—80 мг/сут
	Длительно действующие	Кардикет 40, 60, 120	40—120 мг/сут
Изосорбida мононитрат	Умеренной продолжительности	Моносан, Моночинкве	40—120 мг/сут
	Длительно действующие	Эфокс-лонг, Моночинкве ретард, Пектрол	40—240 мг/сут
Молсидомин	Умеренной продолжительности	Корватон, Сиднофарм	4—12 мг/сут
	Длительно действующие		2—4 мг 2—3 р/сут 8 мг 1—2 р/сут

уюю концентрацию в течение остального времени. Результаты наших наблюдений свидетельствуют, что прием препарата пролонгированного действия ИМН — Эфокс-лонга (50—100 мг/сут) 1 раз в сутки утром больными стабильной стенокардией II—III ФК обеспечивал хороший антиангинальный эффект в течение дня и лучше переносился, чем препарат ИДН умеренно пролонгированного действия (Нитросорбид 10—20 мг 3 раза в день), а также положительно влиял на функцию эндотелия сосудов [5].

ИМН в таблетках по 20 мг (например, Эфокс, Моно Мак и др.) назначают 2 раза в сутки с интервалом между первой и второй дозами не более 7—8 часов. В связи с тем, что пролонгированные формы ИМН обеспечивают длительную защиту в течение дневной активности больных, их назначают 1 раз в день утром ежедневно. Доказана длительная эффективность ИМН без развития толерантности.

В таблице 3 представлены основные нитропрепараты, применяющиеся у больных стабильной стенокардией.

Аппликационные формы НГ (Тринитролонг, кожные диски) применяют сравнительно редко. Их преимуществами являются быстрое начало действия, особенно у Тринитролонга, и возможность удаления препарата при необходимости. Нитроглицериновую мазь (2%) обычно наносят на кожу груди. Из тюбика выдавливают столбик определенной длины, размазывают тонким слоем (без втирания) и прокладывают пластиковым материалом для улучшения всасывания и защиты одежды. Для предупреждения передозировки лечение начинают с небольшой дозы (1,25 см столбика мази, в котором содержится около 7,5 мг НГ), а при необходимости до-

зу постепенно увеличивают (1,5; 2,5; 5 см). Уже через 15 минут развивается антиангинальный эффект, который продолжается 4—6 часов. Данная лекарственная форма подходит для больных, страдающих спонтанной стенокардией, возникающей в ночное время. Препарат можно применять не только для купирования стенокардии, но и для предупреждения приступов перед выполнением непродолжительной нагрузки, регулярно провоцирующей их возникновение.

К нитратоподобным препаратам относятся сидонимины: Молсидомин — препарат, отличающийся от нитратов по химической структуре, но обладающий похожим механизмом действия. В некоторых исследованиях было показано, что он уменьшал напряжение стенки сосудов, улучшал коллатеральное кровообращение в миокарде и обладал антиагрегационными свойствами. Эффект Молсидомина проявляется через 15—20 минут, а продолжительность действия составляет 1—6 часов (в среднем 4 часа). Молсидомин-ретард 8 мг принимают 1—2 раза в сутки, т.к. действие препарата длится более 12 часов. Препараты сидониминов часто назначают при непереносимости нитратов.

Для лечения различных форм ИБС широко используют нитраты. Они оказывают выраженное антиангинальное и антиишемическое действие, позволяющее с успехом использовать органические нитраты для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных стабильной стенокардией напряжения. Применение ретардированных форм ди- и мононитратов позволяет добиться выраженного клинического эффекта и минимизирует риск развития лекарственно-обусловленных осложнений.

### ■ На фоне приема лекарственных форм нитратов пролонгированного действия (ИД, ИМН) синдром отмены развивается редко, т.к. при их использовании не происходит резкого спада концентрации препарата в крови.

Для лечения вазоспастической стенокардии применяют АК и нитраты, причем нитраты менее эффективны в профилактике приступов стенокардии покоя, а АК (нифедипин, верапамил, дилтиазем) более эффективно устраняют коронаропролонгированными нитратами и АК позволяет добиться ремиссии вазоспастической стенокардии.

Кардиальный синдром Х. Нитраты эффективны более чем у 50% пациентов данной группы, поэтому лечение следует начинать именно с них. При неэффективности лечения дополнительно назначают ББ или АК.

Рефрактерная стенокардия. Назначение нитратов, особенно пероральных, пациентам данной группы неэффективно, но внутривенное капельное введение НГ позволяло на какой-то срок стабилизировать состояние больных [10].

Непереносимость, побочные эффекты. Основными недостатками нитратов являются: развитие толерантности, особенно при длительном приеме, возможность возникновения синдрома рикошета при резком прекращении поступления препарата в организм и побочные эффекты, затрудняющие их использование (головная боль, сердцебиение, головокружение), вызванные рефлекторной синусовой тахикардией. Трансдермальные формы нитратов (мази, пластыри и диски) применяются редко, что обусловлено трудностью дозирования и развитием толерантности. В настоящее время неизвестно, улучшают ли нитраты при длительном применении прогноз больного стабильной стенокардией, поэтому целесообразность их назначения в отсутствие стенокардии (ишемии миокарда) вызывает сомнения.

Причиной появления толерантности к нитратам считают: уменьшение образования оксида азота, ускорение его инактивации из-за повышения активности фосфодиэстераз и повышение образования эндотелина-1, оказывающего сосудосуживающее действие. Толерантность к нитратам зависит от назначенной дозы и продолжительности лечения, снижает их эффективность и распространяется не только на антиангинальный и гемодинамические эффекты, но и на антиагрегационное действие [13, 14]. Привыкание к нитратам обратимо, и после отмены препарата чувствительность к нему, как правило, восстанавливается. В клинической практике для предупреждения развития привыкания нитраты назначают только прерывисто, чтобы обеспечить в течение суток период, свободный от действия препарата, причем этот период должен составлять не менее 6–8 часов, и его, как правило, создают в ночное время, когда в действии нитратов нет необходимости.

Синдром отмены (withdrawal, rebound). Обострение ИБС в виде учащения приступов стенокардии, возникновения ИМ и даже внезапной смерти может наступить после внезапной отмены ранее эффективной терапии нитратами, особенно у больных ИБС со стенозирующим коронарным

атеросклерозом, и в тех случаях, если препарат не способен к кумуляции в организме. Прерывистый прием нитратов в течение суток для предупреждения развития толерантности может привести к развитию синдрома отмены, например, если в периоды после окончания положительного эффекта первой дозы нитрата больной будет выполнять физические нагрузки. Для предупреждения осложнений в связи с развитием синдрома отмены при частых приступах стенокардии и при нестабильной стенокардии у больных с тяжелой стенокардией напряжения (III и IV ФК) прерывистое назначение нитратов можно проводить только на фоне сопутствующей терапии эффективными антиангинальными препаратами. На фоне приема лекарственных форм нитратов пролонгированного действия (ИД, ИМН) синдром отмены развивается редко, т.к. при их использовании не происходит резкого спада концентрации препарата в крови. У пациентов, получающих комбинированную терапию (нитраты+ББ), синдром отмены не наблюдается или его проявления выражены незначительно.

При назначении пожилым больным препаратов с гемодинамическим механизмом действия, в частности нитратов, следует соблюдать следующие правила: начинать лечение с более низких доз, тщательно контролировать нежелательные эффекты и всегда рассматривать возможность замены препарата при его плохой переносимости и недостаточной эффективности.

Противопоказания. При назначении нитратов людям с повышенной чувствительностью к ним, с выраженной гипотензией, при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг, с черепно-мозговой травмой, анемией необходимо соблюдать осторожность. При выраженном пролабировании митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (из-за возможности усиления митральной регургитации и увеличения обструкции выносящего тракта ЛЖ) возможно развитие предобморочных и обморочных состояний. При совместном применении нитратов с силденафилом (Виагра) может произойти значительное снижение АД и развиться ишемия миокарда (из-за снижения кровотока в стенозированных коронарных артериях). Гипотензивное действие нитратов потенцируют ингибиторы фосфодиэстеразы из группы силденафила, варденафила, тадалафила, используемые для лечения эректильной дисфункции, поэтому в течение 24–48 часов после их применения следует избегать использования нитратов ингибиторов фосфодиэстеразы.

В связи с возможностью избыточного снижения АД, особенно если систолическое АД не превышает 100–120 мм рт.ст., следует с осторожностью назначать нитраты больным, получающим другие вазодилататоры (ингибиторы АПФ, АК), а также диуретики. Наиболее выраженную гипотензивную реакцию следует ожидать у больных, принимающих дигид-

### ■ Применение ретардированных форм ди- и мононитратов позволяет добиться выраженного клинического эффекта и минимизирует риск развития лекарственно-обусловленных осложнений.

ропиридиновые АК (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.). Также осторожно нитраты следует назначать пациентам с высокой степенью митральной регургитации.

**Взаимодействия.** Для достижения более полного антиангиального эффекта часто применяют комбинации антиангинальных препаратов. Больным ИБС при наличии приступов стенокардии назначают ББ, нитраты, АК, антиишемический эффект которых обусловлен изменениями гемодинамических показателей. Пролонгированные нитраты редко применяют в виде монотерапии (обычно в тех случаях, когда ББ или АК противопоказаны либо имеют побочные эффекты, препятствующие назначению полной дозы). Однако при совместном применении двух антиангинальных препаратов их действие не усиливается, а, напротив, может ослабевать. Например, у 20–30% больных при комбинированном назначении нитратов и дигидропиридиновых АК (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.) их антиангинальное действие снижается (по сравнению с применением каждого из препаратов в отдельности) и увеличивается риск возникновения побочных эффектов [15]. Таким образом, перед назначением второго препарата следует увеличить дозу первого до оптимального уровня, а перед применением комбинированной терапии тремя препаратами необходимо испытать различные комбинации двух антиангинальных средств. Антиангинальную эффективность нитратов можно усилить с помощью миокардиальных цитопротекторов (триметазидин МВ), повышающих устойчивость кардиомиоцитов к ишемии вследствие метаболического воздействия. Антиангинальную терапию можно считать эффективной, если стенокардию удается устраниć полностью или перевести больного из более высокого ФК в I ФК при сохранении достойного уровня качества жизни.

Выраженное антиангинальное и антиишемическое действие, которое оказывают органические нитраты, позволяет успешно использовать их для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных стабильной стенокардией напряжения [16]. При приеме нитратов переносимость больными физической нагрузки значительно увеличивается, количество приступов стенокардии уменьшается, а качество жизни улучшается. Наличие приступов стенокардии, отсутствие противопоказаний и побочных явлений являются показанием к назначению нитратов. Применяемые для лечения стенокардии нитраты не способны полностью излечить заболевание, однако они изменяют физиологическую ситуацию в миокарде и существенно облегчают работу больного сердца [17–18].

В настоящее время нитраты используют для лечения различных форм ИБС, однако они являются препаратами выбора в тех случаях, когда терапия ББ противопоказана или на фоне их приема регистрируются побочные эффекты. Нитраты применяют как изолированно, так и в комбинированной антиангинальной терапии, используя различные комбинации препаратов: нитраты+ББ, нитраты+АК (дилтиазем, верапамил).

## ЛИТЕРАТУРА

- Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. Lancet 1879; vol.1: 80–81.
- Abrams J. The role of nitrates in coronary heart disease. Arch Intern Med 1995; 155 (4): 357–364.
- Dendorfer A. Pharmacology of nitrates and other NO donors. Herz 1996; 21, suppl.1:38–49.
- Лупанов В.П., Алексеева И.А., Васильева Н.Н. и др. Сравнение ретардных форм изосорбида динитрата у больных стабильной стенокардией. Тер. архив 2000; №9: 33–36.
- Kazachkina S., Balakhonova T., Luponov V., et al. Improvement of endothelial dysfunction by isosorbide-5-mononitrate in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis 2005; (suppl.), vol.6, issue 1, p.14.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Нитраты. Москва, ЗАО «Информатик», 1998, – 133 с.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. Кардиология 2006; №1: 74–83.
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN). Кардиология 2003; №9: 4–7.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Москва, 2008 (второй пересмотр), – 40 с.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В. Нитраты при стабильных формах ИБС: работают ли старые авторитеты? Сердце 2009, том 8, №1: 9–11.
- Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary artery disease? Cardiovasc Drugs Ther 1997; 11, (Suppl. 1): 213–218.
- Mayer B., Beretta M. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles. Br J Pharmacol 2008; 155:170–184.
- Parker J. Nitrate tolerance. A problem during continuous nitrate administration. Eur J Clin Pharmacol. 1990; 38, (Suppl. 1): S21–S25.
- Munzel T., Wenzel P., Daiber A. Do we still organic nitrates? JACC 2007; 49 (12):1296–1298.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М; ООО «Медицинское информационное агентство», 2005, 87–125.
- Gori T., Parker J.D. Long-term therapy with organic nitrates: the pros and cons of nitric oxide replacement therapy. JACC 2004; 44(3): 632–634.
- Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендаций по их практическому применению. Кардиология 2005; №8: 92–96.
- Жиляев Е.В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты. CONSILIUUM MEDICUM 2010; том 12, №1: 14–18.

