

А.Г. ЕВДОКИМОВА, д.м.н., профессор, В.В. ЕВДОКИМОВ, к.м.н., Н.А. КОЖИНА

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.

МЕСТО АЭРОЗОЛЬНЫХ ФОРМ

Нитраты широко применяются в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) около 150 лет. Однако до настоящего времени целесообразность и безопасность применения нитратов в кардиологии является предметом дискуссий. Среди ССЗ именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются основной причиной смертности и инвалидизации. Так, в России в 2006 г. смертность от болезней системы кровообращения составила 56,5% в общей структуре летальных исходов, причем около половины случаев приходится на смертность от ИБС [1]. Наиболее частую клиническую форму ИБС представляет стабильная стенокардия.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, нитраты, ишемическая болезнь сердца, Изокет спрей

По данным Фрамингемского исследования, стенокардия напряжения является первым проявлением ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% случаев. Кроме того, установлено, что смертность больных со стабильной стенокардией составляет 2% в год, а у 2–3% ежегодно развивается нефатальный инфаркт миокарда [1–3, 7].

Канадская классификация стабильной стенокардии

Класс 1. Обычная физическая активность (ходьба, подъем по лестнице) не вызывает стенокардии. Стенокардия возникает только при выраженной, быстрой или продолжительной физической активности во время работы или активного отдыха.

Класс 2. Небольшое снижение физической активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице, ходьбе в гору, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, в холодную, ветреную погоду, после эмоционального стресса, вскоре после пробуждения. Больной может пройти в обычном темпе более 2 кварталов и может подняться более чем на 1 этаж обычной лестницы.

Класс 3. Выраженное снижение физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе в обычном темпе менее чем через 2 квартала или при подъеме на 1 этаж.

Класс 4. Невозможность выполнять любую физическую активность без возникновения приступа или дискомфорта. Приступы стенокардии могут возникать в покое.

После того, как 120 лет спустя после применения нитроглицерина была изучена фармакодинамика и открыт эндотелийзависимый фактор релаксации (ЭЗФР), нитраты были включены в базисную терапию коронарных заболеваний. В

1998 г. ЭЗФР был идентифицирован как оксид азота (NO), за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присуждена Нобелевская премия R. Furchgott, L. Ignaro et F. Murad. Оксид азота обладает ангиопротективными свойствами и вазодилатирующим эффектом, подавляет пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает антиоксидантное, антиатерогенное и противовоспалительное действие.

КЛАССИФИКАЦИЯ НИТРАТОВ

В настоящее время доступны три формы препаратов из группы нитратов: нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат (ИС-5-МН). Это создает определенные трудности у практикующего врача при выборе оптимального препарата, особенно у больных ИБС в наиболее частом сочетании с другими заболеваниями: артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническими заболеваниями печени (ХЗП) и хронической болезнью почек (ХБП). Сравнительная характеристика нитратов представлена в *таблице 1*.

Существуют разные лекарственные формы нитратов: для приема внутрь, внутривенного введения, кожного применения и всасывающиеся через слизистую оболочку полости рта. По продолжительности действия и характеру применения различаются следующие нитраты:

1) препараты короткого действия (менее 1 ч): сублингвальные таблетки нитроглицерина и изосорбида динитрата, спреи;

2) препараты умеренно пролонгированного действия (1–6 ч): таблетки нитроглицерина с замедленным высвобождением для приема внутрь, буккальные формы нитратов, таблетки изосорбида моно- и динитрата для приема внутрь;

3) препараты значительного пролонгированного действия (6–24 ч): специальные ретардированные формы изосорбида моно- и динитрата, пластыри с нитроглицерином.

Для купирования ангинозного приступа обычно применяются быстродействующие формы нитратов, назначаемых под язык или в аэрозолях. Для профилактики приступов стенокардии применяются препараты с замедленным высвобождением лекарственного вещества: лечебная концентрация препарата в крови достигается обычно в течение 1–2 ч, а затем поддерживается на терапевтическом уровне в течение 24 ч.

■ В 1998 г. ЭЗФР был идентифицирован как оксид азота (NO), за открытие ключевой роли которого в сердечно-сосудистом континууме была присуждена Нобелевская премия R. Furchgott, L. Ignaro et F. Murad

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НИТРАТОВ

Нитраты применяют:

- для быстрого купирования и профилактики приступов стенокардии при стабильном течении ИБС;
- для уменьшения болевого синдрома при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда (ИМ);
- при стенокардии у больных ХСН и сердечной недостаточности, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка;
- при лечении острой левожелудочковой недостаточности: сердечной астме и альвеолярном кардиогенном отеке легких;
- при лечении изолированной систолической артериальной гипертензии;
- безболевого ишемии миокарда;
- при коморбидных заболеваниях, когда имеет место эндотелиальная дисфункция (ИБС + хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС + сахарный диабет, ИБС + хроническая болезнь почек, ИБС + цирроз печени (для уменьшения явлений портальной гипертензии и снижения риска кровотечений)). Перечисленные клинические эффекты неоднократно описывались в текущих научных изданиях и основаны на доказательной медицине [4, 7, 8].

Многие факторы риска ИБС: АГ, дислипотеидемия (ДЛП), СД, курение и другие приводят к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД). Под ЭД понимают дисбаланс между эндотелиальными факторами релаксации (оксид азота – NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин, С-тип натрийуретического пептида) и вазоконстрикторными медиаторами (эндотелин-1, супероксиданион, тромбоксан

А2, простагландин F2, ингибитор активатора тканевого плазминогена). Ведущим фактором вазодилатации является оксид азота, который образуется в клетках эндотелия из аминокислоты аргинина под действием фермента NO-синтетазы (NOS). NOS-механизм образования NO протекает в присутствии кислорода. При гипоксии активность NOS-механизма снижается и повышается активность нитритредуктазных систем с образованием нитритных и нитратных ионов, оказывающих токсическое действие на организм в целом. Таким образом, при развитии ЭД снижается выработка NO, дефицит которого способствует развитию миокардиальной ишемии. Источником для образования NO в клетках эндотелия являются нитраты.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ

Схема механизма действия нитратов представлена на рисунке 1.

Органические нитраты с современных позиций называют донаторами экзогенного NO. Поступление органических нитратов в организм подвергается биотрансформации путем денитрозирования с последующим высвобождением NO через промежуточное образование нитрозотиола (R-SNO), который служит посредником для образования NO. Образовавшийся NO стимулирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках с повышением синтеза ГМФ, что сопровождается снижением цитозольной концентрации ионов кальция, и, следовательно, релаксации мышц и вазодилатации. По таким же биологическим законам происходят биохимические реакции в тромбоцитах, что и приводит к уменьшению их функциональной активности: снижению агрегации и адгезии тромбоцитов и уменьшению угрозы тромбообразования.

С современных позиций ведущие кардиологи и клинические фармакологи в области кардиологии постулируют, что механизм действия органических нитратов объясняется их эффектом, подобным ЭЗФР (NO), и не зависит от состояния эндотелия. При многих ССЗ наблюдается ЭД с уменьшением синтеза оксида азота, что требует назначения нитратов. Ведущими механизмами в развитии антиишемического эффекта являются:

Таблица 1. Фармакокинетические свойства нитратов

Свойство	Глицерил тринитрат (ГТН)	Изосорбида динитрат (ИСДН)	Изосорбида 5-моонитрат (ИС-5-МН)
Эффект первого прохождения	+	+	-
Биодоступность	Малая (сублингвально 50%)	Малая (сублингвально 59%, перорально 22%)	Высокая (перорально 100%)
Время действия	Короткое (сублингвально 10–30 мин)	Сублингвально – 30–60 мин, перорально 180–360 мин	300–360 мин
Время полувыведения	2–4 мин	30–40 мин	240–360 мин

- NO-заместительная роль при ЭД;
- вазодилатирующий гемодинамический эффект со снижением пред- и постнагрузки [3].

■ Поступление органических нитратов в организм подвергается биотрансформации путем денитрозирования с последующим высвобождением NO через промежуточное образование нитрозиола (R-SNO), который служит посредником для образования NO

■ МЕСТО НИТРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В 1965 г. ИБС была выделена ВОЗ как самостоятельное заболевание в связи с ростом частоты патологии и как определяющий фактор в прогрессировании развития хронической сердечной недостаточности, приводящей к ухудшению качества жизни и прогнозу. У больных ИБС клинические проявления ишемии миокарда развиваются вследствие дисбаланса между потреблением миокардом кислорода и его доставкой. Такой дисбаланс обычно развивается при коронаростазе и если в одном или нескольких коронарных сосудах имеется сужение просвета на 50–70%, т. е. когда стеноз становится гемодинамически значимым. Следует отметить, что коронаростаз крайне редко развивается в интактных артериях.

На потребление миокардом кислорода влияют: уровень систолического артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), сократительная способность миокарда и внутримиекардиальное напряжение, диастолическое наполнение, во время которого и происходит кровоснабжение ЛЖ – доставка кислорода. Увеличение ЧСС, повышение АД, уменьшение времени диастолы приводят к повышению потребности в кислороде сердцем, что и наблюдается при атеросклерозе коронарных артерий. На этом фоне повышается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), а значит, растет постнагрузка и повышается сопротивление сердечному выбросу, и повышается потребление АТФ – продукта конечного этапа окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов после поступления в них кислорода.

Современное лечение хронических форм ИБС должно включать: нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, ингибиторы селективных каналов ионов калия, блокатор поздних Na-каналов, антиагреганты, цитопротекторы [1].

При ИБС применение ограничения физической нагрузки и назначение медикаментозной терапии способствует адаптации пациента с хронической коронарной недостаточностью, механизмы которой перечислены ниже.

1. Ограничение физической активности снижает потребность миокарда в O_2 и одновременно уменьшает:
 - активность пируватдегидрогеназы;
 - перенос глюкозы через мембрану;
 - активность Ca^{2+} насоса СРР.
2. Нитраты снижают:
 - пред- и постнагрузку;
 - вазоспастический компонент;
 - перераспределяют внутрикардиальный кровоток в пользу ишемизированных зон;
 - дисфункцию эндотелия.
3. Блокаторы β -адренорецепторов:
 - снижают потребность миокарда в кислороде (за счет уменьшения ЧСС, АД, удлинения диастолы);
 - улучшают коллатеральное кровоснабжение зон ишемии (за счет блокирования парадоксальной вазоконстрикции коронарных сосудов в зоне ишемии);
 - ослабляют цитотоксическое и аритмогенное действие катехоламинов на кардиомиоцит при ишемии, стрессе и физической нагрузке;
 - умеренно уменьшают вязкость крови.
4. Ингибиторы Ca-каналов снижают энергозатраты миокарда за счет:
 - снижения ОПСС;
 - снижения сопротивления коронарных артерий;
 - увеличения диастолической растяжимости;
 - снижения потребления кислорода миокардом.
5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента снижают энергозатраты, уменьшая концентрацию ангиотензина II.
6. Дезагреганты:
 - уменьшают агрегацию клеток и тромбоцитов;
 - понижают вязкость крови;
 - улучшают микроциркуляцию.
7. Статины.

Рисунок 1. Механизм действия нитратов



8. Цитопротекторы.
9. Реваскуляризация миокарда.

Нитраты до настоящего времени являются одними из основных ЛС антиангинальной терапии у больных ИБС. Они увеличивают дилатацию вен и артериол, устраняют спазм коронарных артерий, расширяют субэпикардальные артерии, перераспределяют кровоток, усиливая перфузию ишемизированных зон миокарда, снижают давление заклинивания в легочных капиллярах, легочное венозное давление, давление в правом предсердии, пред- и постнагрузку. На клеточном уровне вазодилатирующий эффект органических нитратов реализуется за счет метаболической трансформации их в NO [5].

При ИБС применение нитратов приводит к следующим положительным эффектам:

- снижение потребления O₂ за счет уменьшения пред- и постнагрузки за счет расширения системных артерий и вен,
- увеличение и перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированного миокарда за счет уменьшения внутримиекардиального напряжения и снятия ишемической контрактуры миокарда,
- улучшение физиологической активности эндотелиоцитов и заместительное восполнение дефицита NO,
- улучшение реологических свойств крови за счет увеличения подвижности и деформируемости эритроцитов и нормализации тромбоцитарного звена гемостаза,
- торможение процессов атерогенеза, препятствие проникновению клеток воспаления и уменьшение диффузии атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в интиму сосудов,
- цитопротективный противовоспалительный и антиоксидантный эффект за счет вступления NO во взаимосвязь со свободными радикалами кислорода и их нейтрализация [4–6].

Нитраты широко применяются в мировой практике. Так, в составе комбинированной терапии у больных ИБС в России нитраты применяются в 87,3% случаев, в США – в 61% [5].

Следует подчеркнуть, что по-прежнему в клинической практике имеет особую значимость применение аэрозольных форм нитратов, в частности Изокет спрея (изосорбида динитрат), для купирования приступов стенокардии или для их профилактики перед вызываемой физической нагрузкой, при острой левожелудочковой недостаточности, инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде. Назначение аэрозольной формы имеет свои преимущества:

- при нанесении на слизистую оболочку полости рта препарат быстро всасывается и начинает действовать через 1 мин. Большая площадь нанесения и хорошая абсорбция обеспечивают его большую биодоступность, по сравнению с таблетированной формой;
- возможно длительно применять точное дозирование, в отличие от таблеток, активность которых может снижаться после вскрытия упаковки из-за утраты части активного нитроглицерина;
- эффективность спрея не снижается даже при сухости слизистой полости рта;

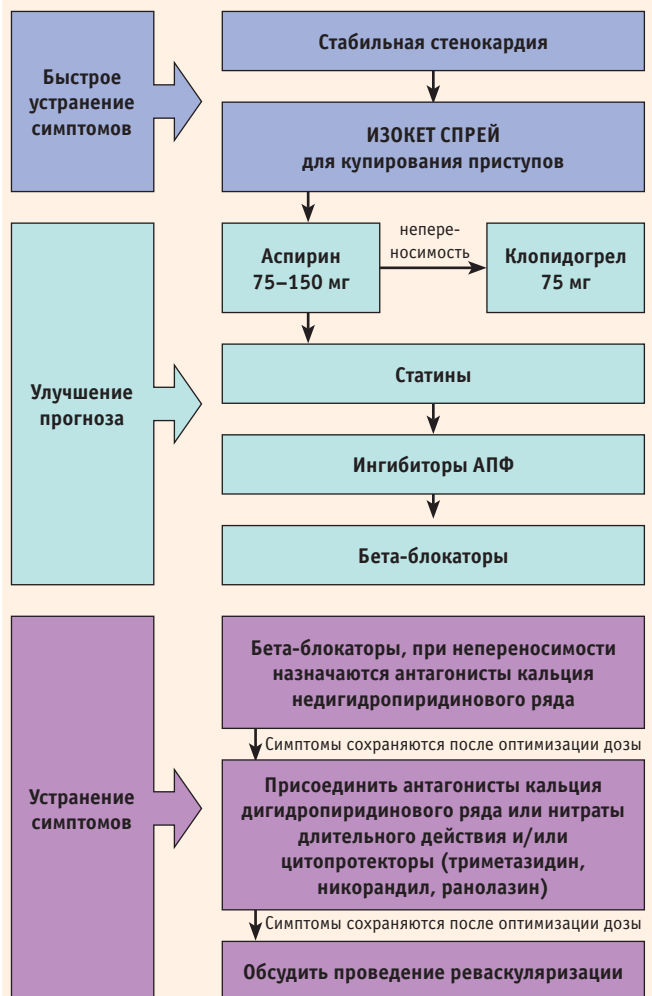
- аэрозоль может быть применен, если у больного нет возможности принять таблетку, контакт с больным затруднен или у пациента нарушено сознание;

- при использовании спрея происходит быстрое купирование боли за 2–3 мин; продолжительность действия при этом не менее 2 ч.

Аэрозольная форма нитросорбида-динитрата высокоэффективна при купировании стенокардии независимо от ее функционального класса. Положительные эффекты отмечают у 100% больных. Кроме того, отмечено, что Изокет спрей в большей степени повышает сердечный выброс и быстрее снижает давление заклинивания легочных капилляров и давление в правом желудочке по сравнению с приемом таблетированных форм. По мнению А.А. Кириченко и соавт. (2005), у больных со значительным ограничением физической активности из-за стенокардии (III–IV ф.к.) применение спрея Изокет в большей степени улучшает купирование болевых приступов и повышает толерантность к физической нагрузке, что благоприятно влияет и на их эмоциональное состояние.

Место Изокет спрея при ведении больных стенокардией представлено на *рисунке 2*.

Рисунок 2. Алгоритм лечения больных стабильной стенокардией



При применении нитратов возможно развитие толерантности, под которой понимают уменьшение продолжительности и выраженности их эффектов. Предполагается, что причиной развития толерантности являются: уменьшение образования оксида азота, ускорение его инактивации из-за повышения активности фосфодиэстераз, повышение образования эндотелина-1 как вазоконстрикторного фактора, снижение доступности сульфгидрильных SH-групп, необходимых для реализации эффектов NO. Кроме того, на фоне венодилатации, снижения почечного кровотока активизируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система с образованием ангиотензина-II, мощного вазоконстриктора, вызывающего повышение потребности миокардом кислорода. Это позволило рекомендовать применение ингибиторов АПФ в сочетании с ретардными формами нитратов для преодоления развития толерантности в комплексной терапии больных ИБС.

Чтобы избежать привыкания к нитратам, рекомендуется использовать ретардированные формы ди- и мононитратов, что позволяет добиться выраженного клинического эффекта и минимизировать риск развития лекарственно-обусловленных осложнений. На фоне применения этих препаратов синдром отмены развивается редко, т. к. при их использовании не происходит резкого спада концентрации препарата в крови.

Ниже перечислены противопоказания к назначению нитратов.

Абсолютные противопоказания:

- повышенная чувствительность к нитратам;
- выраженная артериальная гипотензия;
- гиповолемия;
- левожелудочковая недостаточность с низким конечнодиастолическим давлением в левом желудочке;
- констриктивный перикардит;
- геморрагический инсульт.

Относительные противопоказания:

- ортостатическая артериальная гипотензия;
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией путей оттока;
- выраженный стеноз аорты или левого атриовентрикулярного отверстия;

- повышение внутричерепного давления;
- закрытоугольная глаукома.

Кроме того, надо помнить, что при применении нитратов одновременно с ингибиторами фосфодиэстеразы, которые используются при эректильной дисфункции (силденафил, варденафил, тардалафил), может развиваться выраженная гипотония, вплоть до летального исхода. Поэтому использование нитратов следует избегать в течение 24–48 ч после применения указанных препаратов.

■ Чтобы избежать привыкания к нитратам, рекомендуется использовать ретардированные формы ди- и мононитратов, что позволяет добиться выраженного клинического эффекта и минимизировать риск развития лекарственно-обусловленных осложнений

Нитраты можно комбинировать со многими антиангинальными и антиишемическими препаратами (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, миокардиальные цитопротекторы). При комбинированной терапии необходим тщательный контроль АД, особенно на ранних этапах их назначения. Желательно поддерживать оптимальный уровень АД на уровне 139–130/80–89 мм рт. ст., а ЧСС – 60–65/мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие выраженного и быстрого антиангинального и антиишемического эффектов у изосорбида динитрата (Изокет спрей) позволяет широко применять эту форму для купирования приступов стенокардии, профилактики развития приступов перед вызываемой физической нагрузкой, в составе комбинированной терапии у больных с различными формами ИБС, что приводит к улучшению клинического состояния и качества жизни пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. М., 2010.
2. Кириченко А.А. Применение различных форм нитратов в лечении стенокардии. *CONSILIUM MEDICUM* (Кардиология), 2012, 14(5): 64-66.
3. Шилов А.М., Осия А.О., Еремина И.В. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ИБС. *CONSILIUM MEDICUM* (Кардиология), 2011, 13 (5): 99-101.
4. Лупанов В.П. Применение нитратов у больных хронической ИБС. *Мед. совет*, 2011, 1-2: 25-29.
5. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Радзевич А.Э., Ольхин В.А. Место нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний; научные доказательства и клиническая практика. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 4: 24-29.
6. Сторожаков Г.И. Стенокардия у пациентов с нормальными коронарными артериями. *Журнал Сердечная недостаточность*, 2008, 9 (6 (50)): 308-312.
7. Евдокимова А.Г. Изосорбид-5-мононитрат у больных кардиопульмональной патологией. *Справочник поликлинического врача*, 2008, 3: 28-31.
8. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Леоненко Н.В. Оптимизация лечения ИБС и артериальной гипертензии. *CONSILIUM MEDICUM*, (Кардиология), 2011, 13 (5): 57-61.