

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Распространенность ИБС среди взрослого населения Украины по данным официальной статистики составляет около 20% (~ 8 млн). Это вторая по численности популяция кардиологических пациентов после больных с артериальной гипертензией. На долю ИБС приходится >60% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, что определяет значимость проблемы, а также диктует необходимость проведения оптимальной медикаментозной терапии, направленной на улучшение прогноза заболевания, устранение симптоматики, предупреждение возможных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Принципы лечения стабильной ишемической болезни сердца

Среди основных принципов терапии стабильной ИБС – обеспечение здорового образа жизни (отказ от курения, достаточный уровень физической активности, рациональная диета) и контроль кардио-васкулярных факторов риска (нормализация артериального давления, массы тела, показателей липидного обмена и сахара крови у больных сахарным диабетом). Оптимальная медикаментозная терапия, по определению действующих европейских и отечественных рекомендаций, предполагает устранение или существенное уменьшение симптомов стенокардии (антиангинальные препараты), а также улучшение прогноза пациентов. В рутинной практике антиангинальную терапию начинают с назначения бысродействующих нитратов для купирования приступов стенокардии и бета-адреноблокаторов – для их предупреждения. В определенных случаях в качестве стартовой терапии могут назначаться блокаторы кальциевых каналов, которые также относятся к препаратам 1 линии. В перечень лекарственных средств второй линии, предназначенных для профилактики приступов, входят нитраты пролонгированного действия, ивабрадин, никорандил, ранолазин и триметазидин .

Лекарственные средства, влияющие на прогноз стабильной ИБС включают антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) и статины. Больным с дополнительными показаниями (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет) рекомендованы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Современная оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) подразумевает обязательное назначение, как минимум, 1 антиангинального/антиишемического средства в сочетании с препаратами, влияющими на прогноз.

Механизм действия и фармакологические эффекты органических нитратов

В настоящее время используют 3 препарата из группы органических нитратов – нитроглицерин, изосорбид динитрат (ИДН) и изосорбид мононитрат (ИМН). Последний является естественным метаболитом ИДН. Все органические нитраты имеют общий механизм действия и относятся к эндотелий независимым вазодилаторам. Их антиангинальный эффект обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде и улучшением коронарного кровотока.

Нитраты являются пролекарствами. В процессе метаболизма они высвобождают оксид азота (NO), который является аналогом одной из важнейших сигнальных молекул в сердечно-сосудистой системе - эндотелий зависимого фактора релаксации. Образовавшийся NO стимулирует фермент гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках и тромбоцитах, что ведет к повышению в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), мощного вазодилатора. С NO связывают регуляцию сосудистого тонуса, влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, угнетение агрегации тромбоцитов. Дисфункция эндотелия при развитии атеросклероза сопровождается нарушением биодоступности эндогенного NO. Фармакологическое действие нитратов не зависит от состояния эндотелия, в том числе при его атеросклеротическом повреждении.

Антиангинальный эффект нитратов связывают с системной вазодилатацией, действие носит дозозависимый характер. В малых дозах препараты вызывают преимущественно венодилатацию, что обеспечивает венозное депонирование крови. В результате, происходит уменьшение венозного возврата к сердцу (снижение преднагрузки), уменьшаются давление и объемы его полостей, в первую очередь левого желудочка, снижается напряжение стенок, что в свою очередь, уменьшает работу и, соответственно, снижает потребность миокарда в кислороде. В более высоких дозах нитраты оказывают влияние на артериальное русло, понижая общее сосудистое сопротивление (постнагрузку), что, обеспечивает антиишемическое действие как за счет уменьшения потребности в кислороде, так и за счет улучшения перфузии миокарда. Путем перераспределения кровотока, нитраты обеспечивают улучшение кровоснабжения субэндокардиальных областей миокарда, наиболее чувствительных при возникновении ишемии, без развития синдрома обкрадывания. Нитраты непосредственно влияют на коронарные артерии сердца, что принципиально важно для лечения вазоспастической стенокардии. Препараты могут противодействовать возможным констрикторным факторам, в том числе на атеросклеротически измененных участках сосудов. Антиишемическое действие нитратов касается также и безболевых ("немых") эпизодов ишемии.

Антиангинальная эффективность, показания для назначения нитратов

Основным показанием для назначения нитратов является наличие приступов стенокардии. Препараты эффективны для купирования и предупреждения различных форм стенокардии, включая классическую стенокардию напряжения I – IV ФК, вазоспастическую (вариантную), нестабильную и постинфарктную стенокардию.

«Золотым» стандартом для купирования приступов стенокардии остаются быстродействующие нитраты - нитроглицерин (НГ) и изосорбида динитрат (ИДН). Они рекомендованы всем больным, имеющим ангиальные приступы, при отсутствии противопоказаний. **Следует подчеркнуть, что эффективное и быстрое купирование ангиальной боли – важный принцип лечения ИБС, определяющий как качество жизни пациентов, так и риск неблагоприятных последствий, поскольку длительность приступа стенокардии, т.е. ишемии миокарда, более 20 мин значительно повышает вероятность повреждения и некроза кардиомиоцитов.** Количество таблеток НГ, необходимое пациенту в течение определенного времени (сутки, неделя, месяц) может использоваться для оценки тяжести клинических проявлений заболевания. Этот же показатель считается простым и надежным критерием эффективности антиангинальной терапии с применением других лекарственных средств.

Следует отметить, что быстродействующие нитраты (НГ и ИДН) могут быть полезными и для ситуативной профилактики, если препарат принимать непосредственно перед физическими или эмоциональными нагрузками, которые обычно вызывают приступы стенокардии.

Помимо таблетированных, существуют аэрозольные формы быстродействующих НГ и ИДН. Аэрозольные формы нитратов (спреи) являются более современными и удобными для практического использования. Считается, что спреи оказывают терапевтический эффект в более короткие сроки, чем сублингвальные таблетки. Важной положительной характеристикой аэрозольной формы ИДН является значительная продолжительность его действия, до 2 часов, т.е. использование препарата обеспечивает не только купирование, но последующее предупреждение приступов стенокардии в течение достаточно длительного времени. Аэрозольные упаковки надежны для хранения лекарственного средства, они не требуют особых условий. Например, срок годности классического спрея ИДН-«Изокет» составляет 5 лет. В отличие от упаковок сублингвальных таблеток НГ, за которыми необходимо следить, чтобы они были плотно закрыты, с обязательным буферным слоем (хлопчатобумажной прокладкой) - учитывая гигроскопичность

лекарственного средства, не подвергались воздействию прямых солнечных лучей и охлаждению. В противном случае препарат разлагается и теряет свою эффективность. Но даже при надлежащем хранении вскрытую упаковку НГ желательно менять каждые 30 дней. Потерю фармакологических свойств препарата пациенты могут определить органолептически по отсутствию характерного ощущения жжения в ротовой полости после использования таблетки.

Назначая быстродействующие нитраты, больного необходимо проинструктировать о правилах приема препарата во время приступа. В первую очередь следует прекратить нагрузку, которая спровоцировала боль (например, сделать остановку, если приступ появился при ходьбе), использовать 1 сублингвальную таблетку НГ или 1 дозу аэрозольного нитропрепарата (НГ или ИДН). Принимать нитраты оптимально в положении сидя (особенно в начале терапии), поскольку в вертикальном положении возрастает риск синкопальных явлений за счет быстрого и выраженного снижения АД, лежа – теряется терапевтический эффект за счет увеличения венозного возврата и возрастания работы сердца. Если боль не прекращается в течение 5 минут рекомендовано повторить прием еще одной таблетки/дозы препарата. В случаях, когда приступ не купируется в течение 15 минут после приема 3-х доз быстродействующего нитропрепарата, необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

В современной антиангинальной терапии органические нитраты (ИДН и ИМН) представляют вторую линию препаратов. Они назначаются для предупреждения приступов стенокардии при недостаточной эффективности, непереносимости или противопоказаниях для препаратов первой линии. Нитраты могут быть использованы в качестве монотерапии, но чаще их применяют для усиления антиангинального действия вместе с бета-блокаторами и недигидропиридиновыми антагонистами кальция. Возможен совместный прием с ивабрадином и триметазидином.

Для обоих препаратов, ИДН и ИМН, существуют лекарственные формы пролонгированного действия, которые при 1-2-х разовом приеме обеспечивают терапевтический эффект в течение суток. Лечение пролонгированными препаратами ИДН и ИМН рекомендовано начинать с минимальных доз (20-40 мг/сутки), при необходимости постепенно увеличивая их до оптимальных, предупреждающих появление приступов стенокардии. При этом следует учитывать переносимость терапии и возможность развития толерантности к нитратам

В целом, органические нитраты остаются одной из наиболее востребованных групп лекарственных средств для терапии пациентов, имеющих приступы стенокардии. Препараты оказывают выраженный антиангинальный эффект у подавляющего большинства таких больных, достоверно уменьшая количество ангинозных приступов. По результатам всемирного регистра CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) в 2009 году нитраты получал каждый пятый участник исследования, больной со стабильной ИБС. При проведении диагностических проб с дозированной физической нагрузкой (ДФН) под влиянием нитратов наблюдалось повышение переносимости/толерантности к нагрузке (прирост мощности и продолжительности ДФН до появления боли и/или ишемических изменений на ЭКГ). По данным суточного мониторирования ЭКГ использование препаратов сопровождалось не только уменьшением количества болевых приступов, но и эпизодов безболевой ишемии миокарда.

Сравнительная оценка эффективности нитратов и других антиангинальных препаратов (блокаторов бета-адренорецепторов и антагонистов кальциевых каналов) свидетельствует о сопоставимых результатах, учитывая уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном НГ, а также показатели ДФН (время до появления депрессии сегмента ST, общая продолжительность нагрузочной пробы). Переносимость и частота побочных реакций, включая случаи отмены лечения, при использовании названных классов препаратов также не имели статистически значимых различий.

Вазоспастическая стенокардия – особое показание для назначения нитратов. Таким больным рекомендованы только две группы антиангинальных средств – нитраты и антагонисты кальция. Режим приема лекарственных препаратов зависит от характера, частоты приступов и времени их появления. Пациентам с вазоспастической стенокардией в дневное время антиангинальные препараты назначаются в обычном режиме, как при стабильной стенокардии напряжения. Если приступы беспокоят ночью целесообразно использование нитратов пролонгированного действия перед сном (ИДН или ИМН). В случаях, когда приступы вазоспастической стенокардии возникают редко – рекомендованы быстро действующие формы нитратов (например, в аэрозолях). При возникновении спазма коронарных артерий во время эндоваскулярного вмешательства показано внутривенное введение нитроглицерина.

Несмотря на большой практический опыт применения нитратов, их эффективность у больных стабильной ИБС исследовалась в небольших, клинических работах, с коротким

сроком наблюдения. В формате современной доказательной медицины вопрос о влиянии препаратов на долговременный прогноз таких пациентов не изучался. В связи с этим, применение нитратов у больных без синдрома стенокардии считается не целесообразным. По этой же причине нет оснований назначать препарат больным с факторами риска или подозрением на ИБС.

Толерантность к органическим нитратам

Под толерантностью к органическим нитратам подразумевают снижение терапевтической эффективности лекарства, включая влияние на клинические симптомы, гемодинамические параметры и агрегацию тромбоцитов. Следует отметить, что проблема толерантности, в первую очередь, касается лекарственных средств и лекарственных форм пролонгированного действия. Учитывая фармакокинетику НГ и, частично, быстро действующих форм ИДН, развитие толерантности к этим препаратам при обычном использовании маловероятно.

Сведения о том, что терапевтическое действие нитратов со временем может уменьшаться, появились еще в конце XIX века. Существующие гипотезы объясняют развитие толерантности снижением концентрации сульфгидрильных групп (SH-) в соответствующих рецепторах гладкомышечных клетках сосудистой стенки, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением внутрисосудистого объема жидкости в связи с нарушением трансвакулярного градиента Старлинга, образованием свободных радикалов и повышением деградации оксида азота. Активация процессов свободнорадикального окисления на фоне избыточного поступления нитратов приводит к образованию супероксида и пероксинитрита, способных ингибировать гуанилатциклазу, нарушать продукцию цГМФ и повреждать функцию эндотелия. Оксидативный стресс инактивирует митохондриальный фермент, альдегиддегидрогеназу, что делает невозможным переход пролекарств - нитратов в активную форму.

Вероятность возникновения толерантности к нитратам в значительной степени варьирует у разных пациентов. Так, регулярный прием обычных таблеток ИДН по 10-20 мг x 4 раза в день в течение 1 месяца сопровождался полной потерей антиангинальной активности у 10-15% исследуемых. Больше половины больных отмечали частичное снижение эффективности терапии, и у 15% пациентов действие препарата не изменялось. Риск толерантности значительно увеличивается при постоянном употреблении высоких доз нитратов и имеет перекрестный характер. Вместе с тем, этот феномен является обратимым – после непродолжительной отмены лекарства чувствительность к нему

полностью восстанавливается. Поэтому для предупреждения и преодоления толерантности к нитратам наиболее рациональным считается назначение препаратов с обязательным “безнитратным” периодом в течение суток. Рекомендованная длительность такого перерыва составляет от 8 до 14 часов. В ряде работ обсуждалась возможность предотвращения толерантности к нитратам за счет одновременного назначения таких лекарственных средств, как гидралазин, каптоприл, фолиевая кислота, витамин С. Однако полученные результаты в большей степени имеют теоретическое значение и не могут считаться достаточной доказательной базой для использования в клинической практике.

Основные побочные эффекты, противопоказания и лекарственные взаимодействия органических нитратов

Терапия нитратами в целом хорошо переносится. Наиболее частой побочной реакцией является головная боль, > 50% больных во время первого приема препарата. Этот же симптом - самая распространенная причина отмены нитратов. У части пациентов головная боль носит транзиторный характер и со временем исчезает несмотря на продолжение терапии.

Назначение нитратов может вызывать головокружение, гиперемии кожных покровов, тахикардию, тошноту и рвоту, нечеткость зрения, потливость, артериальную гипотензию, редко – пресинкопальные и синкопальные состояния. Указанные реакции усугубляются алкоголем и приемом некоторых медикаментов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, альфа-адреноблокаторов, некоторых антидепрессантов), а также у лиц, склонных к артериальной гипотензии, ортостатическим реакциям и пожилых пациентов. Риск гипотензии повышается при дегидратации организма : после форсированного диуреза, при ограничениях приема жидкости, патологических состояниях, сопровождающихся рвотой и диареей. Учитывая фармакокинетику, наиболее высокий риск гипотензивных реакций связан с приемом НГ, особенно при использовании в течение короткого промежутка времени нескольких таблеток, а также у лиц, применяющих препарат впервые. Для предупреждения подобных нежелательных реакций НГ рекомендуют принимать в положении сидя. В случае необходимости использования нескольких таблеток – интервал между приемом каждой из них должен быть не меньше 5 минут. Аналогичные меры предосторожности должны предприниматься и при назначении других быстродействующих нитратов, включая аэрозольные лекарственные формы. Постоянный прием больших доз нитратов, хотя и редко, может привести к развитию метгемоглобинемии. Риск этого осложнения увеличивается у больных с выраженной анемией и патологией печени. Нитраты могут повышать давление спинномозговой

жидкости - их применение следует ограничить после геморрагического инсульта и черепно-мозговых травм. Нитраты способны повышать внутриглазное давление, поэтому они не показаны при закрытоугольной форме глаукомы. У больных с выраженными нарушениями функции почек замедляется элиминация нитропрепаратов, что требует соответствующей коррекции дозирования .

Нитраты - достаточно безопасные лекарственные средства. Как и другие вазодилататоры, они противопоказаны при шоке, коллапсе, артериальной гипотензии с систолическим АД < 100 мм рт ст и диастолическим АД < 60 мм рт ст, остром ИМ с низким давлением наполнения левого желудочка, тяжелом аортальном стенозе. Специфическими противопоказаниями для нитратов являются закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением, повышение внутричерепного давления (в том числе при геморрагическом инсульте, после перенесенной травмы головы), токсический отек легких и гиперчувствительность. Относительным противопоказанием для назначения нитратов считается гипертрофическая кардиомиопатия из-за потенциальной возможности увеличения обструкции выносящего тракта и митральной регургитации.

Категорически противопоказано одновременное назначение любых нитратов, включая НГ, и препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа , которые в настоящее время применяют для лечения эректильной дисфункции (силденафил, варденафил, тадалафил), легочной гипертензии (силденафил). **Использование подобной комбинации может привести к развитию критической, неконтролируемой артериальной гипотензии.** В основе подобных реакций лежит фармакологическое взаимодействие препаратов, связанное с влиянием на общий субстрат - цГМФ. Медикаментозная блокада фосфодиэстеразы на фоне одновременного приема нитратов способствует выраженной и стойкой вазодилатации, что может привести к значительному падению АД и развитию синкопальных состояний. Поэтому перерыв между приемом названных групп препаратов должен быть не менее 24 часов – для силденафила, 48 часов - для тадалафила, для варденафила – время не определено .

Пациенты должны быть предупреждены о возможности усиления стенокардии в случаях отмены приема нитратов и готовы использовать другие антиангинальные лекарственные средства .

В заключение следует отметить, что быстродействующие лекарственные формы нитратов (НГ и изосорбид динитрат) - общепризнанный стандарт для купирования приступов стенокардии у больных с ИБС. Эти препараты показаны при различных формах

стенокардии (напряжения, нестабильной/ОКС, постинфарктной, вазоспастической). В соответствии с международными и отечественными рекомендациями они являются обязательной составляющей терапии стабильной ИБС. Органические нитраты характеризуются высокой терапевтической эффективностью, их назначение позволяет значительно уменьшить проявления заболевания и повысить качество жизни пациентов со стенокардией.