

УДК 616.127-005.4:615.224

DOI: 10.22141/2224-0586.16.4.2020.207928

Никонов В.В., Киношенко Е.И., Курсов С.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Нитраты в клинической практике

Резюме. В последние годы область применения нитратов в кардиологии претерпела определенные изменения. Широкое использование тромболитических препаратов при остром инфаркте миокарда привело к уменьшению частоты применения внутривенных форм нитратов при этой патологии, а повсеместное распространение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и расширение показаний к назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II (сартанов) при сердечной недостаточности способствовало ограничению использования нитратов при лечении таких больных. Но несмотря на новые разработки и подходы к лечению ишемической болезни сердца, нитраты являются одной из важных групп лекарственных препаратов. При стабильной стенокардии нитраты купируют боль ишемического генеза, предупреждают развитие ангинозного синдрома и повышают толерантность больных к физической нагрузке. При остром коронарном синдроме нитраты купируют болевой приступ, препятствуют постинфарктному ремоделированию миокарда левого желудочка, улучшают состояние внутрисердечной и системной гемодинамики, уменьшают размер зоны инфаркта миокарда и снижают частоту внутрисердечных сердечно-сосудистых осложнений. Внутривенное и пероральное применение нитратов во время и после тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST демонстрирует тенденцию к уменьшению их смертности. В то же время применение нитратов у пациентов из группы риска (женщины и пожилые пациенты) или их совместное использование с иАПФ, как показали исследования ISIS-4 и GISSI-3, достоверно снижает смертность больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. У пациентов с сердечной недостаточностью нитраты существенно улучшают клиническую симптоматику и состояние системной гемодинамики, а при совместном использовании с гидралазином, как показало исследование VHeFT-I, уменьшают смертность. При этом сфера применения нитратов в современной медицинской практике не ограничивается только пациентами с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Нитраты широко используются в лечении гипертензивных кризов и отека легких. Нитраты часто назначаются больным с портальной гипертензией и гипертензией в системе малого круга кровообращения (для снижения давления в соответствующих сосудистых бассейнах). В качестве спазмолитических средств нитраты могут применяться для купирования колик у пациентов с желчнокаменной и мочекаменной болезнью. Имеются сообщения об эффективном использовании нитратов в акушерской практике (при угрозе прерывания беременности и дистрессе плода), а также в офтальмологии (при тромбозе сетчатки). Приведенные данные свидетельствуют о том, что нитраты, как и прежде, заслуживают пристального внимания и более широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: нитраты; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; портальная гипертензия

Классификация

К нитратам и нитратоподобным препаратам относятся лекарственные средства различной химической структуры, которые в организме метаболизируются с образованием оксида азота (NO). Данная особенность их действия послужила причиной того, что в литера-

туре эту группу препаратов часто называют донаторами оксида азота. А учитывая способность нитратов преимущественно расширять венозные и, частично, артериальные сосуды крупного и среднего диаметра, препараты этой группы часто называют и нитроvasодилаторами.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Никонов Вадим Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и медицины катастроф, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: nikonov.vad@gmail.com
For correspondence: Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

Как показано на рис. 1, наряду с нитратами способностью к высвобождению экзогенного NO обладают и некоторые другие препараты, в частности молсидомин и нитропруссид натрия.

Нитраты классифицируются по химической структуре, лекарственной форме и продолжительности действия. Из органических нитратов в настоящее время в клинике в основном используются три препарата — нитроглицерин (тринитрат глицерина, НГ), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (ИСМН).

Нитраты легко проникают через все слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому они доступны в самых различных лекарственных формах. Нитраты широко распространены на отечественном фармацевтическом рынке. В нашей стране зарегистрировано более 40 торговых наименований препаратов различных производителей из группы нитратов (C01DA).

Молекулярные механизмы действия нитратов

Высвобождение оксида азота

В 1980 г. Furchgott и Zawadzki показали, что в эндотелии сосудов образуется эндотелиальный фактор расслабления (ЭФР), химическая структура которого в то время была еще неизвестна. В 1985 г. Furchgott предположил, что оксид азота входит в состав ЭФР. В 1987 г. Ignarro доказывает, что эндотелиальный фактор расслабления и оксид азота идентичны по своему химическому строению и биологическим свойствам.

Известно, что оксид азота — это наиболее мощный эндогенный вазодилатор, обладающий антитромбоцитарными и вазопротекторными свойствами. На рис. 2 представлена схема образования NO. В метаболизме NO важную роль играет фермент NO-синтетаза (NOS).

В организме существует по меньшей мере 3 изоформы NO-синтазы: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и так называемая индуцибельная (iNOS), которая экспрессируется клетками, участвующими в воспалительном ответе, например макрофагами. Из вышеперечисленных изоформ фермента NO-синтазы наибольшее значение в организме имеет eNOS. Под действием eNOS в эндотелиальных и гладкомышечных клетках из аминокислоты L-аргинина образуются NO и L-цитруллин. Активность eNOS в организме регулируется рядом биологических систем. Так, она увеличивается при повышении уровней брадикинина, серотонина и ацетилхолина в крови. Важную роль в ее активации сегодня отводят и фактору, обозначаемому как shear stress (механическая сила, с которой кровотока в сосуде воздействует на эндотелий сосудов). Чем выше скорость кровотока и его турбулентность — тем больше выраженность shear stress. При увеличении степени выраженности shear stress активность eNOS возрастает и увеличивается синтез NO (рис. 2).

Образовавшийся под действием eNOS оксид азота, воздействуя на систему гуанилатциклазы, вызывает наступление ряда гемодинамических и вазопротекторных эффектов: вазодилатации, уменьшения окси-

дативного стресса, подавления пролиферации гладкомышечных клеток и их апоптоза, снижения адгезии и агрегации тромбоцитов.

На рис. 3 представлен механизм образования NO при использовании нитратов. Все нитраты представляют собой пролекарства, которые реализуют свою активность путем высвобождения NO в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. Образование NO из нитратов происходит внутри перечисленных выше клеток под влиянием системы цитохрома P450. Распадаясь до NO в процессе своего метаболизма, нитраты выступают в роли его донаторов. NO, образовавшийся в процессе метаболизма нитратов, идентичен эндо-

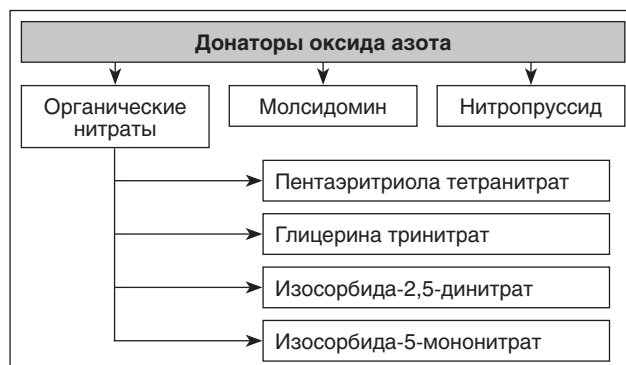


Рисунок 1. Классификация донаторов оксида азота (нитровазодилаторов) по химической структуре

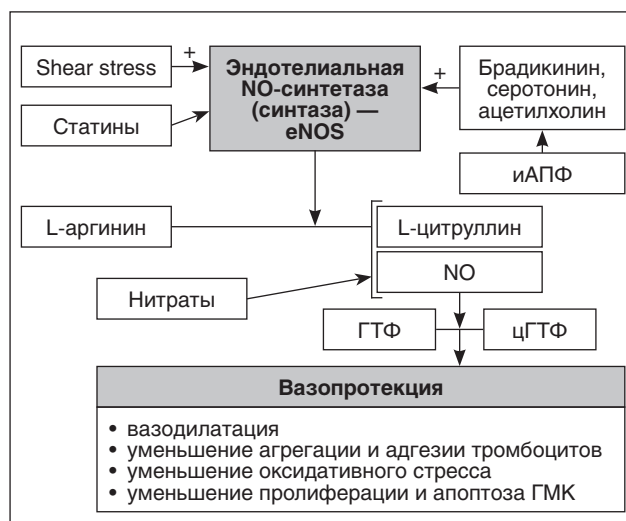


Рисунок 2. Молекулярные механизмы действия нитратов (Kojda C., 2002)

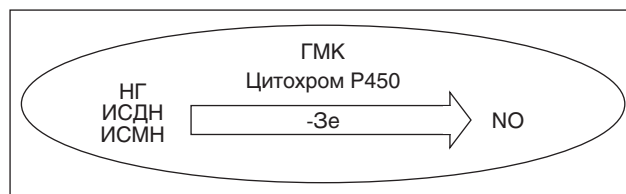


Рисунок 3. Метаболизм нитратов до оксида азота в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов (Kojda G., 2002)

Примечания: ГМК — гладкомышечные клетки сосудов; НГ — нитроглицерин; ИСДН — изосорбида динитрат; ИСМН — изосорбида мононитрат.

телиальному фактору расслабления и восполняет его дефицит у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

Кроме нитратов, определенное влияние на синтез NO оказывают и другие лекарственные препараты. Так, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), повышая уровень брадикинина, способствуют увеличению активности eNOS и образованию NO. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), повышая уровень экспрессии eNOS в клетках эндотелия, также могут стимулировать синтез NO.

Гемодинамические эффекты нитратов

Являясь донорами мощного вазодилатора — оксида азота, нитраты обуславливают развитие дозозависимых гемодинамических эффектов (рис. 4).

Так, уже в умеренных дозировках нитраты вызывают расширение венных сосудов. При повышении дозы нитраты способны вызывать умеренное увеличение просвета артерий крупного и среднего калибра (прежде всего коронарных артерий). Независимо от использованной дозировки нитраты не оказывают существенного влияния на мелкие артерии и артериолы. Преимущественное влияние на тонус сосудов тех или иных отделов сосудистого русла лежит в основе гемодинамических эффектов, вызываемых нитратами:

— *системный кровоток*: увеличение объема венозного русла, снижение давления в малом круге, умень-

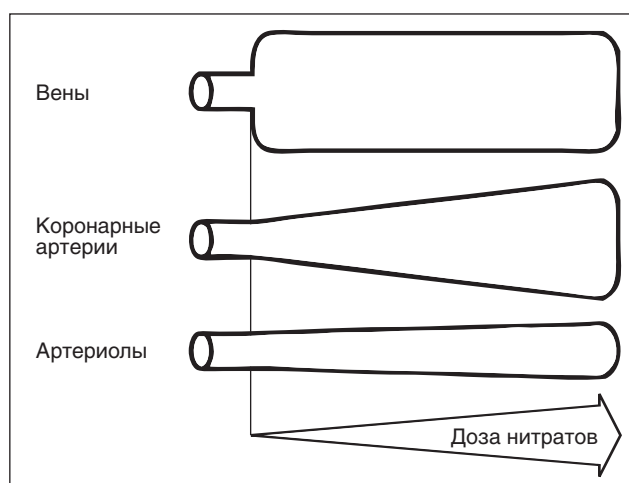


Рисунок 4. Дозозависимое влияние нитратов на различные отделы сосудистого русла (Unverdorben M., 2002)

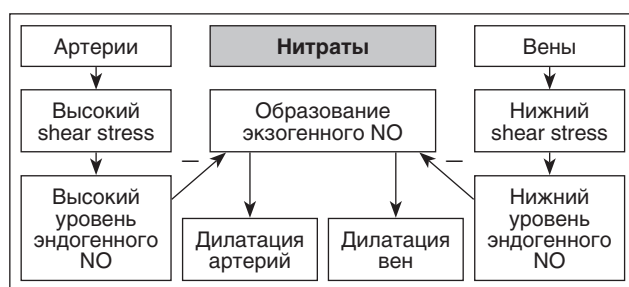


Рисунок 5. Механизмы преимущественного венодилатирующего действия нитратов (Holubarsch Ch., Kojda G., 2003)

шение напряжения стенок левого желудочка и сокращение потребления кислорода миокардом;

— *коронарный кровоток*: увеличение притока крови к ишемизированным участкам миокарда (особенно в субэндокарде).

На рис. 5 представлена схема, объясняющая механизм преимущественно венозной дилатации при использовании нитратов. На сегодняшний день преимущественное влияние нитратов на тонус венозных сосудов объясняют обратной зависимостью между образованием экзогенного NO из нитратов и продукцией эндогенного NO в эндотелии сосудов. Как было сказано выше, при высоком уровне shear stress в эндотелии сосудов образуется большое количество эндогенного NO. В артериальных сосудах уровень shear stress значительно выше, чем в венозных, следовательно, в артериях эндогенного NO образуется больше, чем в венах. Интенсивный синтез собственного (эндогенного) NO в эндотелии артерий подавляет там метаболизм нитратов до экзогенного NO.

Именно поэтому в артериальных сосудах из нитратов образуется меньшее количество NO и степень влияния этих препаратов на тонус артериальных сосудов незначительна. В венозных сосудах, напротив, уровень shear stress значительно ниже, чем в артериях, и, следовательно, продукция эндогенного NO там небольшая. Вследствие этого в венозном сосудистом бассейне создаются условия для интенсивного метаболизма нитратов до экзогенного NO, что обеспечивает более высокую степень венодилатации на фоне нитратной терапии.

Нитраты: перераспределение коронарного кровотока

Обратная зависимость между образованием экзогенного NO из нитратов и синтезом собственного эндотелиального NO объясняет и способность нитратов перераспределять коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, лежащее в основе патогенеза ИБС, способствует в том числе и развитию эндотелиальной дисфункции. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является снижение активности эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение образования эндогенного NO. А это, как мы уже знаем, способствует интенсивному распаду нитратов до экзогенного NO и перераспределению коронарного кровотока.

Антитромбоцитарные и вазопротекторные эффекты нитратов

На сегодняшний день антитромботические эффекты нитратов были продемонстрированы уже не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях. В 1990 г. Diodati и соавт., а в 1993 г. Chirkov и соавт. показали, что *in vivo* нитроглицерин (Перлинганит®¹) при внутривенном введении ингибирует функцию тромбоцитов и обладает антиагрегантным эффектом.

¹ В настоящее время не представлен на фармрынке Украины.

Diodati и Chirkov предположили, что механизм анти-тромбоцитарного действия нитратов также обусловлен влиянием NO на внутриклеточную гуанилатциклазу. Таким образом, нитраты действуют на агрегационные свойства тромбоцитов отличным от ингибиторов циклооксигеназы (аспирин и т.д.) способом. Фактически механизмы действия этих двух веществ являются взаимодополняющими и потенцирующими.

Следует признать, что антиагрегантный эффект нитратов является их несомненным дополнительным преимуществом (наряду с антиангинальным действием) и делает нитраты для больных с ИБС уже не только средством симптоматической, но и патогенетической терапии.

Вазопротекторные эффекты нитратов. Еще до недавнего времени нитраты в кардиологической практике считались средствами симптоматической терапии. Эти представления сложились на основании мнения, что нитраты способны оказывать только гемодинамическое действие, не влияя при этом на выживаемость больных и не обладая органопротекторными свойствами. Поэтому достаточно скептическим было отношение к их назначению больным с хронической ИБС без признаков ишемии миокарда, а также пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), принимающим иАПФ, β -адреноблокаторы, диуретики и сердечные гликозиды. Однако в течение последнего десятилетия появились убедительные свидетельства наличия у нитратов самостоятельного вазо- и, вероятно, кардиопротекторного действия.

Наиболее отчетливо вазопротекторные свойства нитратов проявляются у больных с коронарным атеросклерозом. Как показано на рис. 6, атеросклеротическое поражение сосудов, способствуя увеличению оксидативного стресса, оказывает неблагоприятное влияние на функционирование системы NO, которое проявляется: увеличением окисления NO; снижением его продукции и нарушением внутриклеточной передачи NO-сигнала системами вторичных мессенджеров. Это способствует возникновению и усугублению эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий. Нитраты способны блокировать неблагоприятные эффекты оксидативного стресса на систему NO, предупреждая возникновение эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом, демонстрируя тем самым вазопротекторные свойства (рис. 6).

В ряде экспериментальных исследований было показано, что длительное применение пролонгированных форм ИСДН и ИСМН способствует уменьшению толщины стенки артериальных сосудов. В нескольких работах продемонстрировано, что использование ИСДН и ИСМН у постинфарктных пациентов (на фоне применения стандартных подходов, включающих назначение иАПФ, β -адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов) способствует замедлению темпов постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Все эти данные свидетельствуют о наличии у нитратов вазо- и кардиопротекторных свойств.

По мнению авторитетных специалистов в области терапии нитратами, в настоящее время эту группу препаратов у кардиологических пациентов следует рассматривать уже в качестве средств патогенетической терапии (Unverdorben M., 2002; Kojda G., 2002; Nollubarsch Ch., 2003).

С учетом недавно открытых у нитратов вазопротекторных свойств считаем важным упомянуть о результатах некоторых исследований, свидетельствующих о том, что другие нитровазодилататоры, например молсидомин, такими эффектами не обладают. Более того, недавно было показано, что в отличие от нитратов молсидомин при длительном применении не только не способствует уменьшению толщины интимы артериальных сосудов, но, напротив, приводит к ее утолщению. Сегодня это действие молсидомина трактуется как проявление его проатерогенного эффекта. Причины такого влияния молсидомина на стенку артерий до сих пор остаются неизвестными.

Особенности фармакокинетики

Фармакокинетика различных препаратов из группы нитратов сильно различается и определяется не только свойствами самой молекулы, но и формой выпуска (таблетки, таблетки ретард и т.д.), которую предлагает на рынке тот или иной производитель (табл. 1).

Достаточно ярко подобное утверждение иллюстрируют результаты исследования, проведенного R. Zerzawy в 1980 г., в котором изучали концентрацию ИСДН в крови у здоровых добровольцев после приема ими препарата Кардикет® ретард (Schwarz Pharma) в разовой дозе 20 мг и непролонгированной формы ИСДН в разовой дозе 10 мг. Следует отметить, что фармакокинетика непролонгированной формы ИСДН, использованной в этом исследовании в качестве препарата сравнения, была сопоставима с фармакокинетикой хорошо известного нашим специалистам препарата Нитросорбид.

Было показано, что, несмотря на использование вдвое меньшей разовой дозы, у добровольцев, принимавших непролонгированную форму ИСДН, наблюдалось резкое увеличение концентрации этого вещества в крови, а это у большинства испытуемых приводило к



Рисунок 6. Вазопротекторные свойства нитратов (Walosek G., 2003)

Таблиця 1. Фармакокінетическіє свойства нитратів

Пути введения	Эффект первого прохождения через печень	Растворимость	Биодоступность (%)	Начало действия	T _{1/2}	Продолжительность действия
Нитроглицерин						
Сублингвально	-	Высоколипofilный	Около 100	Через 1,5–3 мин	2–4 мин	30 мин
Аэрозоль	-		Около 100	40–60 с		30 мин
Таблетки	+		0–10	30–40 мин		3–4 ч
Внутривенно (Перлингит®)	-		Около 100	10–20 с		< 1 мин*
Изосорбида динитрат						
Сублингвально	-	Умеренно липofilный	59	3–5 мин	30–40 мин	1–1,5 ч
Аэрозоль (Изокет®)	-		Около 100	30–40 с	30–40 мин	1,5 ч
Неретардные таблетки	+		22	15–20 мин	4 ч	4–6 ч
Таблетки ретард (Кардикет®)	+		80–90	20–30 мин	4 ч	8 ч и более
Внутривенно (Изокет® раствор)	-		Около 100	10–15 мин	30–40 мин	20–30 мин*
Изосорбида мононитрат						
Капсулы ретард	-	Гидрофильный	Около 100	30–60 мин	5 ч	12 ч и более

Примечание: * — после прекращения инфузии препарата.

развитию сильной головной боли и в целом ухудшало переносимость проводимой терапии. В то же время у добровольцев, принимавших Кардикет® 20 мг в форме таблеток, которые обеспечивают постепенное высвобождение ИСДН в кровь, головная боль наблюдалась гораздо реже, а переносимость терапии была значительно лучше. При этом продолжительность действия препарата Кардикет® 20 мг составляла более 8 ч, а непродолжительной формы ИСДН — менее 6 ч.

Показания к применению нитратов

Основными показаниями к назначению нитратов в кардиологической практике в настоящее время считаются:

1. Стабильная и нестабильная стенокардия.
2. Острый инфаркт миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST и с ее наличием.
3. Гипертонический криз, осложненный развитием острого коронарного синдрома или отека легкого.
4. Сердечная недостаточность (если нет под рукой более эффективных препаратов), а также применение возможно при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Современные рекомендации по применению нитратов

Больные с доказанной ИБС, у которых нет признаков проходящей ишемии миокарда.

У лиц с ИБС, не имеющих эпизодов стенокардии (например, у подвергшихся процедурам коронарной реваскуляризации), длительное использование нитратов в настоящее время не показано.

Следует отметить, что с учетом наличия у нитратов антитромбоцитарных, вазо- и кардиопротекторных свойств в последнее время появились сообщения о возможности их более широкого применения, в частности, у постинфарктных пациентов без стенокардии. Например, в исследованиях, проведенных под руководством В.І. Jugdutt и ряда других ведущих кардиологов, нитраты показали благоприятное влияние на замедление темпов постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. Однако до подтверждения этих данных еще в нескольких рандомизированных исследованиях показания к применению нитратов у лиц с ИБС без стенокардии остаются неустановленными.

Стабильная стенокардия напряжения

Современные методы интервенционной кардиологии (использование чрескожных коронарных вмешательств и стентирования) и кардиохирургии (различные варианты аортокоронарного шунтирования) привели к фундаментальному изменению стратегии лечения пациентов с хроническими формами ИБС в развитых странах мира. До широкого распространения упомянутых выше вмешательств практически все пациенты с ИБС, имевшие клинические проявления стенокардии, получали нитраты на постоянной основе с целью купирования и профилактики развития ишемических эпизодов. Сейчас существенная часть боль-

ных со стенокардией в индустриально развитых странах мира, подвергаясь коронарной ангиопластике или реваскуляризации миокарда, уже не нуждается в классической антиангинальной терапии. Однако на Украине, где частота оперативных вмешательств у больных с хроническими формами ИБС остается низкой, консервативная медикаментозная терапия (прежде всего нитратами) продолжает требоваться значительному количеству пациентов с ИБС:

- прежде всего больным, у которых реваскуляризация миокарда не выполняется по причине отказа или по социальным мотивам ввиду ее высокой стоимости;

- в случаях, когда интервенционные кардиологические и кардиохирургические вмешательства не проводятся из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний;

- больным с доказанными эпизодами «немой» ишемии или приступами стенокардии после проведенных оперативных вмешательств (неудачная или неполная реваскуляризация; рестенозы коронарных артерий).

Поэтому в нашей стране нитраты, благодаря своей способности устранять и предупреждать развитие ишемических эпизодов, находят широкое применение у пациентов со стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов — в добавление к стандартной терапии, включающей β -адреноблокаторы, антитромботические препараты, статины, иАПФ, а у постинфарктных больных — также антагонисты альдостерона.

Кроме того, следует отметить, что ряд авторов, например J.P. Dubeil, считают целесообразным использование нитратов у лиц с бессимптомной («тихой», безболевой) ишемией миокарда, которая выявляется при суточном мониторинге ЭКГ.

Благоприятные эффекты нитратов у больных со стабильной стенокардией приведены в табл. 2. Характер использования нитратов при стабильной стенокардии определяется индивидуальными особенностями возникновения ангинальных эпизодов. Течение стабильной стенокардии во многом зависит от тяжести и темпов прогрессирования стеноза коронарных сосудов, что и лежит в основе коронарной недостаточности. В одних случаях функциональный класс стенокардии может в течение многих лет оставаться неизменным, в других наблюдается медленное, но постоянное нарастание симптоматики. Стенокардия любого функционального класса, как и впервые возникшая, может внезапно приобрести быстро прогрессирующее течение. При возникновении приступа стенокардии категорически нельзя занимать выжидательную позицию в надежде на то, что он пройдет самостоятельно. Каждый приступ, независимо от функционального класса стенокардии, может привести к быстрому прогрессированию ишемии и завершиться инфарктом миокарда. Эффективное и быстрое купирование ангинозной боли — важный принцип лечения ИБС, определяющий не только качество жизни пациентов, но и вероятность развития неблагоприятных последствий.

Аэрозольная форма изосорбида динитрата (Изокет®) обладает высокой эффективностью при купировании приступов стенокардии независимо от ее функционального класса. Изокет® спрей имеет ряд существенных преимуществ при купировании болевого синдрома в сравнении с таблетированными сублингвальными нитратами за счет лекарственной формы в виде спрея, который быстрее всасывается, оказывает более длительный защитный эффект, позволяет точно дозировать препарат.

При редких, нетяжелых эпизодах стенокардии может использоваться тактика их купирования с применением короткодействующих препаратов нитроглицерина или ИСДН «по потребности». В остальных ситуациях обычно применяется подход, предусматривающий предупреждение развития эпизодов стенокардии с помощью ретардных форм ИСДН или ИСМН. Режим приема нитратов в течение суток при этом подбирается с учетом потребности конкретного пациента. Для предупреждения развития нитратной толерантности у больных создается безнитратный промежуток адекватной продолжительности.

Благоприятные эффекты нитратов у пациентов со стабильной стенокардией (Holubarsch C., Kojdo C., 2003):

- перераспределение объема циркулирующей крови к мезентериальным сосудам и сосудам внутренних органов, уменьшение венозного возврата (преднагрузки);

- уменьшение давления в легочной артерии;
- снижение конечно-диастолического давления левого желудочка, уменьшение систолического напряжения стенок левого желудочка, снижение потребления кислорода миокардом;

- коронарная дилатация (особенно субэндокардиальных отделов, а также отделов с наличием стенозирования), увеличение доставки крови к миокарду;

- улучшение коллатерального коронарного кровотока;

- снижение жесткости стенки аорты и крупных сосудов;

- предупреждение развития и ослабление спазма коронарных артерий;

- уменьшение количества, продолжительности и степени выраженности ишемических эпизодов, улучшение качества жизни пациентов;

- антитромботические эффекты;

- антиоксидантные эффекты;

- вазопротекторные эффекты (влияние на адгезию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, апоптоз; замедление темпов развития атеросклеротических поражений — улучшение функции эндотелия, замедление формирования поврежденной интимы, влияние на процессы окисления холестерина липопротеидов низкой плотности).

Следует отметить, что с целью предупреждения развития приступов стенокардии в современной кардиологической практике главным образом применяются ретардные формы ИСДН и ИСМН. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия в связи с высоким риском развития толерантности и побочных

эффектов на фоне их приема, а также меньшей эффективностью в сравнении с другими формами нитратов в настоящее время используются крайне редко. Существенно сократилась у нас в стране на протяжении последних лет также область применения неретардных форм ИСДН (в частности, Нитросорбида). Это прежде всего обусловлено малой продолжительностью действия Нитросорбида, а также необходимостью 4–6-кратного приема этого препарата на протяжении суток для обеспечения приемлемой продолжительности терапевтического эффекта и, как следствие, высокой частотой развития побочных эффектов и толерантности.

При стенокардии напряжения I функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызвать приступ стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы нитратов (Изокет® аэрозоль и др.), оказывающие быстрый и выраженный антиангинальный эффект.

Больным стенокардией II функционального класса, которые лечатся чаще всего амбулаторно, уже показано назначение нитратов пролонгированного действия. При этом схему лечения следует подбирать таким образом, чтобы действие нитратов приходилось на утренние и дневные часы, когда пациент на работе или в быту чаще всего подвергается воздействию факторов, способных вызвать приступ стенокардии. А на вечерние часы и на время сна, когда возникновение приступов стенокардии маловероятно, должен приходиться безнитратный период.

При стенокардии напряжения III функционального класса нитраты также следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие препаратов в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты пролонгированного действия, оказывающие антиангинальный

эффект на протяжении 10–12 ч и более. Если такой препарат принять утром или 2 раза на протяжении дня, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV функционального класса, когда у больных возможно возникновение приступов стенокардии не только при физической нагрузке, но и в покое, нитраты приходится назначать постоянно, стремясь обеспечить терапевтический эффект на протяжении всех суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты пролонгированного действия (например, Кардикет® 40–60 мг) 2–3 раза в день. При этом у таких пациентов особенно высок риск развития толерантности, для предотвращения которой часто приходится использовать, например, параллельное назначение иАПФ и т.д.

Вазоспастическая стенокардия

Больным с вазоспастической стенокардией, возникающей в ночное время, назначают нитраты пролонгированного действия перед сном. Для этого наиболее удобны таблетки ретард ИСДН или ИСМН. Если приступы вазоспастической стенокардии возникают в дневное время, то лечение проводят так же, как и при стабильной стенокардии напряжения, учитывая частоту приступов и характер их возникновения.

Если приступы вазоспастической стенокардии возникают редко и непредсказуемо, то целесообразнее купировать их быстродействующими лекарственными формами нитратов (например, Изокет® аэрозоль).

Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST

Рекомендации по применению нитратов при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST (включая лиц с нестабильной стенокардией и острым ИМ без элевации ST) базируются преимуще-

Таблица 2. Современные подходы к назначению нитратов у больных со стенокардией

ФК	Клиническая картина	Препарат	Кратность приема ¹	Продолжительность действия ²
I	Обычная физическая активность не вызывает стенокардии. Приступы возникают редко, только при нагрузках высокой интенсивности	Спорадический прием нитратов — 1–2 разовые дозы Изокета® аэрозоля в полость рта	При приступе или для его профилактики перед нагрузкой, обычно вызывающей стенокардию	1–1,5 ч
II	Болезнь вызывает незначительные ограничения физической активности	Кардикет® 20 мг Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг Эфокс® лонг ³	2–3 раза 1–2 раза 1–2 раза Однократно	8 ч 10 ч 12 ч 12–14 ч
III	Заметное ограничение физической активности, стенокардия возникает при незначительной физической нагрузке	Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг Эфокс® лонг ³	2 раза 2 раза Однократно	10 ч 12 ч 12–14 ч
IV	Любая физическая нагрузка затруднена из-за ангинозных болей, стенокардия может возникать даже в покое	Кардикет® 40 мг Кардикет® 60 мг	3 раза 2 раза	10 ч 12 ч

Примечания: ¹ — схема назначения нитратов у больных со стабильной стенокардией должна быть асимметричной, с сохраненным безнитратным промежутком для предотвращения развития толерантности; ² — после однократного приема препарата; ³ — критерии выбора в пользу препаратов ИСДН или ИСМН будут представлены в следующих разделах.

щественно на патофизиологических механизмах и на клиническом опыте. До сих пор у нас отсутствуют данные крупных контролируемых рандомизированных исследований, свидетельствующие о влиянии нитратов на прогноз у этой группы больных. Тем не менее при остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST внутривенно вводимые нитраты, в соответствии с международными рекомендациями, остаются одним из краеугольных камней лечебной тактики. Так, внутривенное введение нитратов (Перлинганит® или Изокет® раствор) показано в течение первых 24–48 часов от начала возникновения инфаркта миокарда без элевации сегмента ST. В последующем рекомендуется перевод пациентов на прием пероральных длительнодействующих форм нитратов (например, Кардикет®).

Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST: результаты исследований ISIS-4 и GISSI-3

На сегодняшний день нитраты широко применяются у лиц с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. При этом следует отметить, что в настоящее время показания к применению нитратов у этих больных обусловлены не только их гемодинамическими эффектами, но и влиянием на размер ишемического некроза миокарда и частоту внутригоспитальных осложнений.

Благоприятные эффекты нитратов у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

— Снижение напряжения стенок левого желудочка, уменьшение потребления кислорода миокардом.

— Коронарная вазодилатация, перераспределение крови с увеличением кровотока в ишемизированных участках, увеличение доставки крови к миокарду.

— Для лиц с острым инфарктом миокарда, не получающих тромболитики, показано отчетливое (на 21–35 %) уменьшение смертности в течение первой недели после начала инфаркта миокарда (Yusuf S. et al., 1988).

— Для лиц с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST показано уменьшение объема полости левого желудочка; уменьшение размера левого желудочка; снижение частоты механических катастроф (разрывов межжелудочковой перегородки, свободной стенки левого желудочка, папиллярных мышц); уменьшение частоты развития кардиогенного шока; снижение риска образования внутрисердечных тромбов; уменьшение частоты нарушений проводимости сердца (Jugdutt, 1991).

— Для пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, получавших тромболитики, показано: достоверное увеличение выживаемости в группах женщин и больных в возрасте более 70 лет; отчетливое увеличение влияния на выживаемость больных иАПФ при их комбинации с нитратами (GISSI-3, 1994).

— Для пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, получавших тромболитики, показана тенденция к увеличению выживаемости (ISIS-4, 1995).

В соответствии с последними рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, внутривенное введение нитратов показано в первые 24–48 ч от момента возникновения инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных:

- с передним инфарктом миокарда;
- с сохраняющейся ишемией миокарда;
- имеющих снижение систолической функции левого желудочка;
- с артериальной гипертензией.

В то же время у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка (особенно на фоне гиповолемии или артериальной гипотензии) риск применения нитратов значительно превышает потенциальную пользу. Осторожность следует соблюдать и при назначении нитратов больным с острым инфарктом миокарда нижней локализации. Эта категория пациентов особенно чувствительна к действию нитратов, поэтому у них дозировка нитратов должна быть изначально снижена. Кроме того, нижний инфаркт миокарда часто сочетается с инфарктом правого желудочка, что сопряжено с высоким риском развития тяжелой гипотензии (Jugdutt B., 1983).

В первые 24–48 ч после возникновения инфаркта миокарда предпочтение следует отдавать парентеральным формам нитратов. При этом Перлинганит® как препарат нитроглицерина, предпочтителен для лечения острого коронарного синдрома у больных с нестабильной гемодинамикой. Во всех других случаях для инфузионной терапии следует отдавать предпочтение Изокету® раствору, как препарату ИСДН, обладающему более продолжительным антиишемическим эффектом, который, кроме того, реже вызывает развитие артериальной гипотензии. В дальнейшем у больных, перенесших обширный трансмуральный инфаркт миокарда с сердечной недостаточностью или возобновляющимися приступами стенокардии, которым показано продолжение нитратной терапии, возможно применение пролонгированных пероральных форм нитратов.

На сегодняшний день наши представления о влиянии нитратов на раннюю и позднюю смертность больных, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в основном обусловлены результатами клинических исследований ISIS-4 и GISSI-3, а также работами, опубликованными в 1980-х и 1990-х годах.

Так, M. Luther et al. (1983) в исследовании 228 пациентов с ИМ (max уровень креатинкиназы 900 ед/л) продемонстрировали снижение риска рецидивирующего инфаркта в 5 раз и смертности от ИМ — в 2 раза при применении Изокета®. В метаанализе 15 исследований, в которые было включено свыше 2000 рандомизированных пациентов, на фоне внутривенного назначения нитроглицерина было показано 35% снижение смертности больных в остром периоде инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (Yusuf S. и соавт., 1988). Аналогичные результаты были получены у больных с ИМ при применении изосорбида динитрата (Luther M. и соавт.) Следует отметить, что

большинство из этих исследований было проведено в так называемый дотромболитический период, что делает результаты этого метаанализа особенно актуальными для Украины.

По данным другого метаанализа, включающего уже более 80 000 пациентов, применение внутривенных форм нитратов в течение первых 24–48 часов от начала инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST с последующим переходом на их пероральный прием приводило к снижению смертности больных на 6 % ($p = 0,051$) (особенно в группах женщин и пожилых пациентов), а также к снижению риска развития кардиогенного шока и постинфарктной стенокардии.

В 1991 г. В. Jugdutt и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором внутривенное назначение нитроглицерина привело по сравнению с плацебо к достоверному снижению частоты возникновения внутригоспитальных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. Причем эти результаты были наиболее убедительными у пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда.

По данным крупного рандомизированного исследования ISIS-4 (Fourth International Study of infarct Survival Collaborative Group, 1993), в котором приняли участие 58 000 пациентов, применение ИСМН у больных, перенесших Q-инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, приводило к снижению их смертности.

Повторный, более тщательный анализ результатов другого крупного рандомизированного исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico, 1994 г.), в котором приняли участие 19 390 пациентов, продемонстрировал, что внутривенное введение нитроглицерина больным с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST:

- повышает выживаемость среди женщин и больных старше 70 лет;
- снижает смертность на 18 % в случае сочетанного применения с иАПФ (тогда как иАПФ эффективны только в 12 % случаев).

По сводным данным исследований ISIS-4 и GISSI-3, применение нитратов при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST приводит к статистически достоверному уменьшению смертности пациентов (на $5,5 \pm 2,6$ %; $p = 0,03$), т.е. к сохранению примерно 4 жизней на 1000 леченых больных (Flaherty, 1994).

Анализируя вышесказанное, следует признать, что, по-видимому, сегодня у больных, перенесших

инфаркт миокарда, роль нитратов в снижении смертности и предотвращении сердечной недостаточности недооценена.

Как следствие, существует необходимость в дальнейших научных исследованиях. Только в этом случае нитраты, продемонстрировавшие ранее свою способность влиять на ремоделирование левого желудочка и ограничение зоны инфаркта (Jugdutt V.L., 1991), смогут подтвердить в клинике свое влияние на снижение количества случаев хронической сердечной недостаточности и смертности (прежде всего поздней) у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

Хроническая сердечная недостаточность: необходимость в дополнительных терапевтических подходах

Применение нитратов положило начало эре «разгрузочной терапии» при сердечной недостаточности. Цель их длительного использования у пациентов с ХСН заключается в уменьшении пред- и постнагрузки на левый желудочек (табл. 3).

Убедительным доказательством благоприятных эффектов длительного применения «разгрузочной» терапии на прогноз при сердечной недостаточности стали результаты исследования VHeFT-I (Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial I, 1986). В этом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании оценивалось влияние комбинации нитратов с гидралазином (прямым вазодилатором) на прогноз у пациентов с ХСН в сравнении с плацебо или празозином (β -адреноблокатор). В течение периода наблюдения, составившего 42 месяца, смертность в группе пациентов, получавших нитраты в сочетании с гидралазином, оказалась на 26 % ниже по сравнению с обеими группами сравнения (плацебо и празозина). Благодаря результатам этого исследования нитраты с 1986 г. стали рассматриваться как «важнейший подход» к лечению больных ХСН и «эталонный золотой стандарт» вазодилатирующей терапии.

Изменение подхода к применению нитратов при ХСН произошло после анализа результатов исследования VHeFT-II (Veterans Administration Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial II, 1991). В этом исследовании применение комбинации нитратов с гидралазином уступило по эффективности терапии эналаприлом. Общая смертность в группе эналаприла при этом оказалась на 18 %, а частота внезапной смерти — на 21 % ниже по сравнению с таковыми в группе ни-

Таблица 3. Клинические аспекты применения нитратов у больных ХСН (Дзяк Г.В., Васильева Л.И., 1999)

Преимущества назначения нитратов	Недостатки назначения нитратов
Улучшают гемодинамику и клиническую симптоматику. Препятствуют ремоделированию сердца в постинфарктном периоде. Нитраты могут назначаться при непереносимости иАПФ и сартанов. Комбинированная терапия с гидралазином уменьшает смертность	Не доказана эффективность изолированного назначения. Не влияют на частоту госпитализаций. Не изучена эффективность комбинации с препаратами первого ряда — иАПФ и β -адреноблокаторами

тратов в сочетании с гидралазином [48]. С этого времени иАПФ становятся группой препаратов первого ряда в лечении сердечной недостаточности, а показания к использованию нитратов у больных ХСН сокращаются.

Таким образом, в настоящее время у пациентов с ХСН, не имеющих признаков ишемии миокарда, нитраты следует использовать только в тех случаях, когда по тем или иным причинам пациенту не могут быть назначены иАПФ или антагонисты АТ₁-рецепторов к ангиотензину II (АРА) (сартаны).

Однако это утверждение не касается случаев наличия у больных с сердечной недостаточностью стенокардии или других проявлений ишемии миокарда (по статистике, до 60 % пациентов с ХСН). У таких пациентов нитраты должны активно использоваться, как средства, обладающие самым мощным антиангинальным действием и одновременно с этим улучшающие клиническую симптоматику, снижающие пред- и постнагрузку на миокард и препятствующие его ремоделированию. По-видимому, наличие ИБС и является одним из наиболее важных факторов, определяющих показания к назначению нитратов больным с сердечной недостаточностью.

Вышеизложенные подходы к назначению нитратов нашли свое отражение в современных рекомендациях по лечению пациентов с ХСН, принятых в разных странах мира.

Украина:

— Нитраты могут на короткий срок назначаться пациентам с ХСН в сочетании с другими базисными препаратами в случае декомпенсации клинического состояния, сопровождающейся выраженными проявлениями легочного застоя и левожелудочковой недостаточности.

— Возможно использование внутривенных форм нитратов (НГ, ИСДН) в виде сублингвальных и аэрозольных форм, пролонгированных форм ИСДН и ИСМН. Отменять нитраты следует после достижения гемодинамической стабилизации (исчезновения ортопноэ, пароксизмальной ночной одышки).

— Нитраты являются вспомогательным подходом к лечению больных с ХСН. Их длительное применение у таких пациентов не рекомендуется, поскольку они рефлекторно активируют нейрогуморальные системы и ограничивают, вследствие своего вазодилатирующего действия, возможность достижения оптимальных доз иАПФ.

— Длительный прием нитратов показан пациентам с ХСН при наличии сопутствующей стенокардии.

Европа:

— Нитраты показаны при ХСН для лечения стенокардии (уровень доказательности С).

— В случае непереносимости иАПФ у больных ХСН использование сартанов более предпочтительно по сравнению с применением нитратов (уровень доказательности А).

— Нитраты могут использоваться при ХСН для устранения острых проявлений легочного застоя (уровень доказательности В).

США:

— Нитраты и β-адреноблокаторы показаны для лечения стенокардии у больных с ХСН (класс I, уровень доказательности В).

— Нитраты (в комбинации с гидралазином) показаны пациентам с ХСН, получающим терапию сердечными гликозидами, диуретиками и β-адреноблокаторами, которым невозможно назначить ингибитор АПФ вследствие гипотензии или тяжелой почечной недостаточности (класс IIa, уровень доказательности В).

— Добавление нитратов к ингибитору АПФ, изолированное или в сочетании с гидралазином, возможно у больных с ХСН, получающих терапию сердечными гликозидами, диуретиками и β-адреноблокаторами (класс IIb, уровень доказательности В).

Острая сердечная недостаточность: нитраты как неотложное средство стабилизации гемодинамики

При острой сердечной недостаточности (в первую очередь при наличии симптомов легочной гипертензии — пароксизмальной ночной одышки, кардиальной астмы, отека легких и др.) нитраты во всем мире рассматриваются как незаменимая группа лекарственных препаратов. Их роль в улучшении состояния системной и внутрисердечной гемодинамики у больных с острой сердечной недостаточностью, по мнению С. Holubarsch и G. Kojda, является «бесспорной» и «не подлежащей сомнению» [18]. Данный факт нашел свое отражение в современных стандартах лечения сердечной недостаточности.

При острой сердечной недостаточности нитраты (в первую очередь вводимые внутривенно — Перлингнит® и Изокет® раствор) позволяют быстро — в течение нескольких минут — улучшить клиническое состояние и уменьшить проявления застоя крови в малом круге кровообращения. Внутривенное введение нитратов при декомпенсированной сердечной недостаточности приводит к существенному улучшению геометрии левого желудочка и состояния внутрисердечной гемодинамики. Эти эффекты нитратов сопровождаются быстрым уменьшением давления в системе легочной артерии и снижением потребления кислорода миокардом.

Современные подходы к назначению нитратов у больных с острой сердечной недостаточностью или острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Украина:

— Нитраты вместе с другими препаратами могут на короткий период назначаться больным с сердечной недостаточностью в случае декомпенсации их клинического состояния, проявляющейся симптоматикой легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности. Отменяются нитраты сразу же после достижения стабилизации состояния гемодинамики (исчезновение ортопноэ и ночной одышки)

Европа:

— Нитраты могут быть использованы для лечения приступов острой сердечной недостаточности.

США:

— Больные с рефрактерной сердечной недостаточностью во время госпитализации часто получают в/в инфузии негликозидных инотропных препаратов и периферических вазодилататоров (нитроглицерин, ИСДН). По мере стабилизации клинического состояния необходимо направить усилия на переход от внутривенных инфузий к пероральному приему лекарственных препаратов.

Клинические преимущества применения нитратов пациентами с декомпенсированной сердечной недостаточностью были убедительно доказаны в рандомизированном клиническом исследовании КАРДЕН (Кардикет® при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, 2004), проведенном под руководством профессоров Л.Г. Воронкова (Киев, Украина), А.И. Дядька, А.Э. Багрия (Донецк, Украина), В.К. Ташука (Черновцы, Украина), Н.Н. Сердюка, И.П. Вакалюка (Ивано-Франковск, Украина), Э.Б. Ватаман (Кишинев, Молдова). Было показано, что включение в схему лечения декомпенсированной сердечной недостаточности препарата Изокет® раствор способствует более быстрому по сравнению с базисной терапией преодолению застойных явлений в малом круге кровообращения и более выраженному повышению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) без увеличения риска развития артериальной гипотензии и без ограничения сопутствующего применения иАПФ.

Гипертензивные кризы

В некоторых случаях у больных с осложненным гипертензивным кризом нитраты являются препаратами выбора для проведения медикаментозной терапии.

Нитраты в лечении осложненных гипертензивных кризов у пациентов с острым коронарным синдромом. Парентеральные формы нитратов (Перлинганит® и Изокет® раствор) находят широкое применение у пациентов с гипертензивным кризом, осложнившимся развитием острого коронарного синдрома. Механизм антигипертензивного действия нитратов состоит в перераспределении объема циркулирующей крови с уменьшением преднагрузки, а также в дилатации крупных артерий со снижением постнагрузки. Быстрое начало и короткая продолжительность действия внутривенных форм нитратов позволяют адекватно титровать их дозу у таких больных в соответствии с желаемым темпом снижения АД.

Нитраты в лечении осложненных гипертензивных кризов у пациентов с отеком легких. Экстренная антигипертензивная терапия гипертензивного криза, протекающего с отеком легких, должна быть направлена прежде всего на снижение пред- и постнагрузки левого желудочка, что приводит к уменьшению давления в нем и ликвидации симптомов острого легочного застоя. Приемлемым темпом снижения АД в течение первого часа у таких пациентов считают достижение уровней, которые на 10–15 % ниже по сравнению с исходными. В дальнейшем величину АД постепенно доводят до уровня 130/90 мм рт.ст. и менее. Для купи-

рования гипертензивного криза у таких пациентов обычно используют внутривенное введение петлевого диуретика (фуросемида) в сочетании с препаратами нитроглицерина (Перлинганит®) или ИСДН (Изокет® раствор).

Комбинация нитратов и других лекарственных средств

При совместном использовании нитратов с другими лекарственными препаратами обычно не наблюдается значимых взаимодействий, за исключением суммации гипотензивного эффекта. Это существенное достоинство нитратов делает их удобным и безопасным средством для лечения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важным преимуществом нитратов является также то, что они не оказывают влияния на печеночный метаболизм других лекарственных препаратов.

β-адреноблокаторы. Нитраты хорошо комбинируются с β-адреноблокаторами. При использовании такой комбинации часто наблюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта. Побочные действия и нитратов, и β-адреноблокаторов при их совместном назначении, напротив, взаимно ослабляются.

Дигидропиридиновые антагонисты кальция. Не рекомендуется совместное назначение нитратов с короткодействующими формами нифедипина. При их комбинации, во-первых, происходит не усиление действия, а ослабление; во-вторых, значительно возрастает риск побочных эффектов, в первую очередь тех, которые связаны с избыточным сосудорасширяющим действием: значительного снижения АД, головокружения, обморочного состояния. В то же время хорошие результаты приносит комбинация нитратов с длительнодействующими дигидропиридиновыми антагонистами кальция II–III поколения — амлодипином, фелодипином, лацидипином и т.д., которые также обладают выраженными антиангинальными свойствами.

Верапамил и дилтиазем. Нитраты хорошо сочетаются с антагонистами кальция, снижающими ЧСС — верапамилом и дилтиаземом. Как и при совместном назначении нитратов и β-адреноблокаторов, при комбинации нитратов с верапамилом или дилтиаземом наблюдается взаимное потенцирование антиангинального эффекта. В то же время побочное действие каждого из препаратов может ослабляться. Так, верапамил и дилтиазем ослабляют выраженность вызываемой нитратами тахикардии.

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Нитраты вступают в фармакологическое взаимодействие с иАПФ и АРА II (сартанами). При этом может наблюдаться взаимное потенцирование эффекта каждого из препаратов. Иногда это может оказаться полезным, помогая преодолеть сниженную чувствительность к нитратам в тех случаях, когда развилось привыкание к ним и т.д. Однако это же взаимодействие может быть и нежелательным,

5. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. Recommendations of the American College of Cardiology. American Association on Management of Patients With Unstable Angina. Myocardial Infarction without ST Segment Elevation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. 50. 1-157.
6. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007. 28. 2375-2414.
7. Brorsson B., Bernstein S.J., Brook R.H., Werkö L.; for the SECOR/SBU Project Group. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population. *Heart.* 2002 February. 87 (2). 140-145.
8. Бобрышев К.А. Органические нитраты как интегральная часть оптимальной консервативной терапии стабильной ишемической болезни сердца. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017. № 3.
9. Осадчий А.И. Ишемическая болезнь сердца. Рекомендации по ревазуляризации 2018 г. *Укр. мед. часопис.* 2018.
10. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Слободской В.А., Ткаченко Л.М. Применение органических нитратов в современной терапии при стабильной ишемической болезни сердца. *Укр. мед. часопис.* 2014. № 4 (102). VII/VIII.
11. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 2-е изд. М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2002.
12. Thadani U., Lipicky R.J. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1994. 8(4). 611-623.
13. Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2002. 16(6). 511-514.
14. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от формы и тяжести заболевания. *Кардиология.* 2006. 1. 74-82.
15. Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet.* 1879. 1. 80-81.
16. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в лечении ишемической болезни сердца на современном этапе. *Кардиология.* 2009. 6. 12-16.
17. Лупанов В.П. Применение нитратов у больных хронической ишемической болезнью сердца. Трудный пациент. Июль 2011. 5. 23-25.
18. Лупанов В.П. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на изосорбид динитрат. *Медицинский совет.* 2015. № 6. 35-37.
19. Инструкция по применению препарата Изокет спрей.
20. Münzel T. Neue Erkenntnisse bei der Nitratwirkung, Nitrat-bioaktivierung und Toleranzentwicklung Recent studies on nitrates: their action, bioactivation and development of tolerance. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008. 133. 2277-2282.
21. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Кожина Н.А. Применение нитратов в лечении больных ишемической болезнью сердца. Место аэрозольных форм. *КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-nitratov-v-lechenii-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa-mesto-aerozolnyh-form>*
22. Marmor A. Comparative evaluation of new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. *Am. J. Cardiol.* 1990. 65. 43-45.
23. Кириченко А.А. Эффективность ингаляционной формы Изокета у больных стенокардией. *Медицинский совет.* 2015. № 4. 56-58.
24. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1999. 33. 2092-2198.
25. Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца. *Лечащий врач.* 2005. № 4. 56-59.
26. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum.* 2016. № 1. Т. 18.
27. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Consilium Medicum.* 2006. 5. 91-99.
28. 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.

Получено/Received 16.04.2020

Рецензировано/Revised 05.05.2020

Принято в печать/Accepted 02.06.2020 ■

Ніконов В.В., Кіношенко Є.І., Курсов С.В.
Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Нітрати в клінічній практиці

Резюме. Останніми роками сфера застосування нітратів у кардіології зазнала певних змін. Широке використання тромболітичних препаратів при гострому інфаркті міокарда призвело до зменшення частоти застосування внутрішньовенних форм нітратів при цій патології, а повсюдне поширення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і розширення показань до призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II (сартанів) при серцевій недостатності сприяло обмеженню використання нітратів при лікуванні таких хворих. Але незважаючи на нові розробки і підходи до лікування ішемічної хвороби серця, нітрати є однією з важливих груп лікарських препаратів. При стабільній стенокардії нітрати купірують біль ішемічного генезу, запобігають розвитку ангінального синдрому і підвищують толерантність хворих до фізичного навантаження. При гострому коронарному синдромі нітрати купірують больовий напад, перешкоджають постінфарктному

ремодельованню міокарда лівого шлуночка, покращують стан внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки, зменшують розмір зони інфаркту міокарда і знижують частоту внутрішньогоспітальних серцево-судинних ускладнень. Внутрішньовенне і пероральне застосування нітратів під час і після тромболітичної терапії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST демонструє тенденцію до зменшення їх смертності. У той же час застосування нітратів у пацієнтів із групи ризику (жінки й літні пацієнти) або їх спільне використання з іАПФ, як показали дослідження ISIS-4 і GISSI-3, вірогідно знижує смертність хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. У пацієнтів із серцевою недостатністю нітрати суттєво покращують клінічну симптоматику і стан системної гемодинаміки, а при спільному використанні з гідралазином, як показало дослідження VHeFT-1, зменшують смертність. При цьому сфера застосування нітратів у су-

часній медичній практиці не обмежується тільки пацієнтами з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю. Нітрати широко використовуються в лікуванні гіпертензивних кризів і набряку легенів. Нітрати часто призначаються хворим із портальною гіпертензією і гіпертензією в системі малого кола кровообігу (для зниження тиску у відповідних судинних басейнах). Як спазмолітичні засоби нітрати можуть застосовуватися для купірування кольок у пацієнтів із жовчокам'яною

і сечокам'яною хворобою. Є повідомлення про ефективне використання нітратів в акушерській практиці (при загрозі переривання вагітності й дистресі плода), а також в офтальмології (при тромбозі сітківки). Наведені дані свідчать про те, що нітрати, як і раніше, заслуговують на пильну увагу і більш широке застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: нітрати; ішемічна хвороба серця; інфаркт міокарда; портальна гіпертензія

V.V. Nikonov, Ye.I. Kinoshenko, S.V. Kursov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Nitrates in clinical practice

Abstract. In recent years, the field of application of nitrates in cardiology has undergone certain changes. The widespread use of thrombolytic drugs in acute myocardial infarction has led to a decrease in the frequency of using intravenous nitrates in this pathology, and the widespread use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and the expansion of the indications for the administration of angiotensin II receptor antagonists (sartans) for heart failure have helped to limit the use of nitrates in the treatment of such patients. But despite new developments and approaches to the therapy of coronary heart disease, nitrates are one of the important groups of drugs. With stable angina pectoris, nitrates relieve ischemic pain, prevent the development of anginal syndrome and increase patients' exercise tolerance. In acute coronary syndrome, nitrates stop a pain attack, prevent left ventricular remodeling after myocardial infarction, improve the state of intracardiac and systemic hemodynamics, reduce the size of the zone of myocardial infarction and decrease the incidence of hospital-acquired cardiovascular complications. Intravenous and oral administration of nitrates during and after thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction shows a tendency to decrease their mortality. At the same time, the use of nitrates in patients at risk (women and

elderly patients) or their combined use with angiotensin-converting enzyme inhibitors, as shown by the ISIS-4 and GISSI-3 trials, significantly reduces the mortality of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. In patients with heart failure, nitrates significantly improve the clinical symptoms and the state of systemic hemodynamics, and when used together with hydralazine, as shown by the VHeFT-1 study, they reduce their mortality. Moreover, the scope of nitrate use in modern medical practice is not limited only to patients with coronary heart disease and heart failure. Nitrates are widely used in the treatment of hypertensive crises and pulmonary edema. Nitrates are often prescribed for patients with portal hypertension and pulmonary hypertension (to reduce pressure in the corresponding vascular systems). As antispasmodics, nitrates can be used to stop colic in patients with gallstone disease and urolithiasis. There are reports on the effective use of nitrates in obstetric practice (with threatened miscarriage and fetal distress), as well as in ophthalmology (with retinal thrombosis). The data presented indicate that nitrates, as before, deserve close attention and wider use in clinical practice.

Keywords: nitrates; coronary heart disease; myocardial infarction; portal hypertension