

НИТРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ИБС: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Е.В. Ильина

Кафедра скорой медицинской помощи (зав.- проф. С.Н. Терещенко)

Московского Государственного медико-стоматологического университета

Нитраты в лечении ИБС: вчера и сегодня

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Е.В. Ильина.

Кафедра скорой медицинской помощи. Московский Государственный медико-стоматологический университет.

Рассмотрена проблема выбора формы нитрата в лечении больных ишемической болезнью сердца. Отмечено значение создания нитратов короткого действия в виде спрея, содержащих нитроглицерин или изосорбид динитрат. Перечислены поликомпонентные эффекты нитратов, обеспечивающих антиангинальный и антиишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС. Проанализирована проблема побочных эффектов и частота развития толерантности при длительном применении нитратов и способ предотвращения толерантности при прерывистом назначении нитратов. Отмечены широкие возможности современной терапии нитратами через создание специальных лекарственных форм, содержащих в микросферах изосорбид-5-мононитрат.

Ключевые слова: нитраты, лекарственные формы, ИБС, толерантность.

РФК 2005;1:19-23

Nitrates in ischemic heart disease treatment, yesterday and today.

S.N. Tereschenko, N.A. Djaiani, E.V. Iljina

Emergency Department (the Head of the Department – Prof. S.N. Tereschenko) Moscow State Medico-stomatological institute.

The problem of nitrate formulation choice in treatment of patients with ischemic heart disease is reviewed. Importance of development of short-acting nitrates in form of spray, containing nitroglycerin or isosorbide dinitrate, is highlighted. Polycomponent effects of nitrates, ensuring antianginal and antiischemic effect in patients both with stable and acute forms of ischemic heart disease are enumerated. Problem of side effects, frequency of tolerance development in long-term nitrates treatment and tolerance prevention method by interrupted nitrates prescription are analyzed. Wide opportunities of contemporary therapy with nitrates through development of new forms of special drugs, containing isosorbide – 5 – mononitrate in microspheres, are emphasized.

Key words: nitrates, drug formulation, ischemic heart disease, tolerance.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:19-23

Нитраты являются одними из самых старых и наиболее часто применяемых лекарственных средств в кардиологии. История применения нитратов начинается с 1846 г., когда впервые А. Sobrero синтезировал нитроглицерин (НГ), а с 1879 г. после опубликованной работы W. Murrel НГ стал применяться в клинической практике. В 1925 г. L. Vaquez предложил применять НГ в виде желатиновых капсул, которые с 1939 г. стали использовать не только для устранения, но и для профилактики ангинальных болей. В конце 40-х годов был синтезирован изосорбид динитрат (ИСДН), и с начала 60-х годов он с успехом применяется для лечения стенокардии. Следующим этапом было создание в 1981 г. таблетированной формы изосорбид-5-мононитрата (ИСМН) [1].

В настоящее время имеется большое число разно-

образных форм нитратов, поэтому следует проанализировать возможности и особенности их применения. Безусловно, при использовании нитратов выбор препарата и способ лечения определяются его фармакокинетикой (табл. 1) [2].

Значительным достижением последнего времени является создание нитратов короткого действия в виде спрея, содержащих либо НГ, либо ИСДН. Всасывание активного вещества через слизистую оболочку происходит в течение нескольких секунд, антиангинальный эффект наступает через 1 – 2 мин и сохраняется (в зависимости от лекарственного средства) от 15 мин до 1,5 ч. Таким образом, сублингвальная форма нитратов может использоваться не только для купирования приступов стенокардии, но и для профилактики приступов стенокардии перед физической нагруз-

Таблица 1. Фармакокинетика нитратов

Показатель	НГ	ИСДН	ИСМН
Эффект первого прохождения	+	+	–
Биодоступность	Малая (сублингвально 50%)	Малая (сублингвально 59%, перорально 22%)	Высокая (перорально 100%)
Продолжительность действия	Короткое (сублингвально 10-30 мин)	Среднее (сублингвально 30-60 мин, перорально 180-360 мин)	Длительное (перорально 300-360 мин)
Период полувыведения	2-4 мин	30-40 мин	240-360 мин

кой. В исследовании С.Ю. Марцевича и соавт. [3] сравнивалась эффективность аэрозоля НГ с капсулами НГ для сублингвального приема у больных стабильной стенокардией. Установлено, что время наступления ангиангинального эффекта у спрея НГ было достоверно меньше, чем капсул НГ ($p < 0,05$).

R. Fuchgott (1980) [4], изучая механизмы действия нитратов, установил, что вазодилатирующее действие ацетилхолина возможно лишь при сохраненном эндотелии в присутствии продуцируемого последним собственно эндотелиального релаксирующего фактора (endothelium derived relaxing factor) (EDRF), который является эндогенной окисью азота. НГ является прототипом данного вещества [5]. Все нитраты способны высвобождать оксид азота в гладкой мускулатуре сосудов. НГ подвергается денитрированию с высвобождением свободного нитридного иона в гладкомышечных клетках и в других тканях под действием глутатион-S-трансферазы. В результате ферментативных реакций из исходной молекулы высвобождается оксид азота, являющийся активным вазодилатором, который сам по себе может высвобождать оксид азота. Оксид азота активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходит расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. За счет чего и происходит вазодилатирующее действие нитратов, в основном венозной системы. Вследствие этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению давления в желудочках сердца. Данный гемодинамический эффект нитратов снижает потребность миокарда в кислороде и уменьшает ишемию миокарда [1, 6, 7]. Положительные эффекты нитратов обусловлены увеличением объемного и перераспределением артериального коронарного кровотока за счет раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда. Все это приводит к улучшению сократимости левого желудочка за счет уменьшения зон дискинезий [4]. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов оксид азота, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий, и количество, которого снижается при атеросклерозе. Терапия нитратами, обеспечивающая восполнение дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора, в определенной степени может рассматриваться как заместительная [6]. Кроме того, нитраты обладают антитромботическим, антиагрегантным эффектом. Таким образом, перечисленные поликомпонентные эффекты нитратов обеспечивают антиангинальный и анти-

ишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС, т.е. нитраты устраняют ишемию миокарда и ее основное клиническое проявление – стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента. Все это позволяет нитратам оставаться во всех международных и отечественных рекомендациях. На сегодняшний день альтернативы нитратам в лечении болевых форм ИБС нет.

В настоящее время во врачебной практике для профилактики приступов стенокардии наиболее широко применяются ди- и мононитраты.

ИСДН по сравнению с нитроглицерином оказывает более продолжительное действие, вызывает меньшее количество осложнений в виде головной боли и обмороков. В многочисленных работах продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность ИСДН. Однако в этих же работах отмечено быстрое развитие толерантности к этим препаратам [8-10].

В отличие от ИСДН, биодоступность мононитрата составляет 100% и у него отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Кроме того, ИСМН имеет длительный период полувыведения и линейную зависимость «доза-эффект». ИСМН оказывает меньшую рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы.

Пролонгированное действие ИСМН обеспечивается его фармакокинетикой. Все это делает терапию ИСМН более предсказуемой, удобной для пациента (кратность приемов, отсутствие связи с приемом пищи) [6].

Имеются противоречивые данные относительно развития толерантности к ИСМН. Одни авторы описывают развитие толерантности уже через неделю приема небольших доз (20-40 мг) ИСМН [11]. Другие авторы утверждают, что к ИСМН толерантность развивается реже, чем при лечении ИСДН [12, 13].

Большой интерес представляет исследование COMPASS [14], в котором оценивалась эффективность лечения стабильной стенокардии при однократном и двукратном приеме ИСМН. Эффективность лечения оценивались как «превосходная», «лучшая», «низкая». В результате исследования было показано, что в группе с однократным приемом ИСМН «превосходная» эффективность отмечена у 70% больных, а в группе с двукратным приемом – только у 36% пациентов. В данной работе была продемонстрирована низкая толерантность к ИСМН, наименьший процент больных, у которых развилась толерантность, были пациенты, которые получали ИСМН однократно.

В работе В.П. Тюрина и соавт. [15] изучалась антиангинальная эффективность различных доз Моно Мака (Моно Мак 40 мг и ретардные формы Моно Мака 50 и Моно Мак депо, содержащая 100 мг

ИСМН). Длительность лечения составляла 1 мес. В результате исследования во всех группах получен положительный эффект: достоверно уменьшилось число приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Наиболее выраженный эффект наблюдался в группах больных, получавших ретардные формы Моно Мака. Сделан вывод, что однократный прием Моно Мака обеспечивает клинически достаточный антиангинальный эффект Моно Мака 50 и Моно Мака депо в течение 9,1 ч и 15,8 ч соответственно. В.А Алмазов и соавт. [16] при изучении антиангинального и гемодинамического эффекта однократного приема препарата Моно Мак в дозе 40 мг выявили отчетливый положительный клинический эффект, достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение количества приступов стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине. Авторы отмечают, что соблюдение 12 часового перерыва в приеме Моно Мака позволило избежать развития толерантности на фоне регулярного приема в течение 1 мес.

При выборе нитратов для лечения стенокардии следует отдавать предпочтение ИСМН. Это связано с тем, что препараты ИСМН имеют преимущества перед препаратами ИСДН. Так, в исследовании по сравнению ИСМН с нитросорбидом (в одинаковых дозах) у больных стабильной стенокардией [17] было продемонстрировано, что ИСМН превосходит нитросорбид по антиангинальной эффективности, что объясняется лучшими фармакодинамическими эффектами. Теми же авторами приведены результаты еще одного исследования [18], целью которого являлось сравнительное изучение влияния ИСМН и нитросорбида на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Эффективность оценивали по динамике толерантности к повседневной физической нагрузке, количеству приступов стенокардии, их тяжести и продолжительности, а также потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина. В результате исследования было показано, что прием ИСМН 40 мг, принимаемый двукратно в сутки, в сравнении с нитросорбидом 10 мг 4 раза в сутки по эффектам на целевые точки превосходил последний. Таким образом, ИСМН являются эффективными, удобными и безопасными средствами долговременной антиангинальной профилактики.

Практическому врачу необходимо помнить, что при длительном лечении нитратами возможно развитие толерантности. К сожалению, все нитраты вызывают перекрестную толерантность при приеме в больших дозах. Обычно наблюдается постепенное развитие толерантности к препаратам длительного действия (энтеральные и трансдермальные формы), а при длительной непрерывной внутривенной инфу-

зии – в течение нескольких часов. Для преодоления толерантности существует единственный способ – прерывистое назначение нитратов. При этом безнитратный интервал должен составлять не менее 12 часов для предупреждения толерантности при длительном применении ИСДН с замедленным высвобождением в дозе 40 мг, и 18 и 24 ч, когда доза этого препарата составляет 80 и 120 мг соответственно.

Как было сказано, к ИСМН толерантность развивается позже по сравнению с ИСДН. В ряде отечественных работ [6, 19] было продемонстрировано, что при развитии толерантности к ИСДН при переходе на ИСМН, в частности на Моно Мак, удавалось получить хороший терапевтический эффект.

Механизм развития толерантности до конца не изучен и всегда был и остается объектом бурных дискуссий. Можно выделить 4 наиболее значимые гипотезы [8].

Первая - нейрогормональная гипотеза [20], говорит о том, что введение нитратов сопровождается рефлекторным выбросом вазоконстрикторных гормонов, активирует САС и РААС, тем самым снижающих вазодилатирующий эффект нитратов. Эта теория до настоящего времени не документирована и не подтверждена исследованиями. В связи с этим осуществлялись попытки предотвращения толерантности путем параллельного применения иАПФ [21,22]. Некоторые из этих препаратов (например, каптоприл) могут выступать в качестве доноров сульфгидрильных групп. Установлено также, что ингибиторы АПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов. Также местные биохимические реакции могут играть роль в снижении эффективности нитратов и развитии клинического феномена толерантности. Как показали результаты недавних исследований, стойкая ответная реакция может происходить на уровне сосудистой стенки. Так, введение нитратов увеличивает продукцию супероксид аниона и вазопрессорного гормона эндотелина [23].

Вторая - гипотеза увеличения объема плазмы [21,24], утверждающая, что индуцируемое нитратами увеличение объема плазмы полностью нивелирует эффекты препаратов на преднагрузку. Увеличение объема плазмы – это закономерный ответ на терапию нитроглицерином. Роль увеличения объема плазмы в развитии толерантности полностью не изучена. В свете этой гипотезы были попытки предотвращения толерантности с помощью диуретической терапии. Однако не было получено обнадеживающих результатов [25-27].

Третья – гипотеза свободных радикалов. Нитратная толерантность возникает вследствие увеличения свободных радикалов, производимых эндотелием сосудистой стенки, в процессе терапии нитратами.

Нитраты увеличивают продукцию супероксид аниона [28,29]. Механизм увеличения супероксид аниона до сих пор не ясен, но недавнее исследование продемонстрировало специфическую роль ангиотензина II в увеличении синтеза этого вещества [30]. Имеются предположения, что ингибирование супероксид аниона позволит уменьшить толерантность к нитратам.

И последняя гипотеза – это гипотеза сульфгидрильного истощения [20], согласно которой, потеря сульфгидрильной группы вызывает нарушение внутриклеточной биотрансформации нитратов, активирует вазоконстрикторные эндогенные механизмы, тем самым увеличивая внутрисосудистый объем.

Таким образом, вопрос о причине развития толерантности к нитратам и пути ее преодоления остается не решенным. Следует неукоснительно следовать правилам назначения нитратов. Во-первых, назначать нитраты только тем больным, которым они показаны, во-вторых, строго соблюдать безнитратный режим в зависимости от используемых доз препаратов.

В каждом конкретном случае возникает проблема выбора препарата, адекватность его дозы, частоты приема, оценки его переносимости и, наконец, что весьма важно для больного, проблема выбора препарата в зависимости от стоимости проводимого лечения. Не всегда использование дешевого лекарственного средства экономически выгодно.

В НИИК им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ провели фармакоэкономический анализ монотерапии ИСДН и ИСМН у 19 больных стенокардией II – III ФК. В исследовании использовали неретардные формы ди- и моносорбидов с индивидуальным подбором доз. В конце 4-недельного лечения эффективность лечения оценивалась по количеству приступов стенокардии и переносимости физической нагрузки на велоэргометре. Достоверного различия в полученном эффекте между двумя группами препаратов выявлено не было. Однако оказалось, что для достижения клинического эффекта среднесуточная потребность в моносорбидах была на 50% ниже, чем потребность в препаратах группы ИСДН. Таким образом, доза ИСМН, необходимая для достижения стойкого клинического эффекта, была в 1,5 – 2 раза ниже, чем доза нитросорбида или кардикета, что, несомненно, сказывалось на стоимости проводимого лечения [31].

Интересные результаты были получены В.А. Косовым и соавт. [32]. В работе была изучена не только эффективность различных нитратов у 112 больных с неполной реваскуляризацией миокарда после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), но также оценивали фармакоэкономические аспекты. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа

получали сустак форте 25,6 мг/сут, 2-я - нитросорбид 80 мг/сут; 3-я - Моно Мак 40 мг/сут. Кроме нитратов, в терапии использовали β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. В результате лечения в течение 21 дня увеличилась переносимость физической нагрузки, снизилось количество приступов стенокардии, отмечалось улучшение качества жизни. Наилучшие результаты наблюдались при использовании Моно Мака. Средняя курсовая стоимость фармакотерапии препаратом Моно Мак была в 2,8 раза ниже по сравнению с сустак форте при одинаковой стоимости с нитросорбидом.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. М. Медицина. 1989. 252с.
2. Белоусов Ю.Б. Место моносорбидов в терапии ИБС // Кардиология. 2000. №7. 85-96 с.
3. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э. и др. Сравнительное изучение нового аэрозоля нитроглицерина и обычных капсул нитроглицерина для приема под язык у больных стабильной стенокардией напряжения // Атмосфера. Кардиология. 2003. №3. 29-32с.
4. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н. Лечение острого инфаркта миокарда различными лекарственными формами нитратов. М., Медицина. 1994. №3. 11-15с.
5. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. Бинном-Невский Диалект. 1998. Том 1. 612с. 224-229с.
6. Чернова Е.В., Кучинская Н.Г. и др. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности изосорбид-5-моносорбид у больных резистентных к терапии изосорбид динитратом // Рос. кардиол. журн. 2000. №5. 39-42с.
7. Held P., Olsson G. The rationale for nitrates in angina pectoris // Can J Cardiology 1995; 4: 11-13.
8. John D., Parker M.D., and John O., Parker M.D. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris // N Engl J Med 1998; 338:520-531.
9. Parker J.O., Farrel B., Lahey K.A., Moe G. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate // N Engl J Med 1987; 316:1440-1444.

10. Bassan M.M. The daylong pattern of the antianginal effect of long-term three times daily administered isosorbide dinitrate. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:936-940.
11. Kohli R.S., Rodrigues E.A., Kardash M.M., Whittington J.R., Raftery E.B. Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris // *Am J Cardiol* 1986;58:727-731. Thadani U., Prasad R., Hamilton SF et al. Usefulness of twice-daily isosorbide 5-mononitrate in preventing development of tolerance in angina pectoris // *Am J Cardiology* 1987;60:477-482.
12. Parker J.O. Eccentric dosing with isosorbide 5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;72:871-876. Thadani U., Maranda C.R., Amsterdam E, et al. Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide 5-mononitrate // *Ann Intern Med* 1994;120:353-359.
13. Chrysant S.G., Glasser S.P., Bittar N. et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide-mononitrate for stable effort angina pectoris // *Am J Cardiol* 1993;72:1249-1256.
14. Przemyslaw Kardas, MD, study COMPASS. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris // *Am J Cardiol* 2004;94:213-216.
15. Тюрин В.П., Чернов С.А. и др. Клиническая оценка антиангинальной эффективности изосорбида 5-мононитрата у больных стенокардией напряжения. *Кремлевская медицина* // *Клин. вестн.* 1999. №2. 17-20с.
16. Алмазов В.А., Трешкур Т.В. и др. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата // *Кардиология.* 1998:25-28.
17. Баранов В.Л., Дубровина И.Е. Опыт применения изосорбид-5мононитрата у больных ИБС. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Томск. 2004. 43 с.
18. Баранов В.Л., Дубровина И.Е. Опыт применения изосорбид-5мононитрата у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Томск. 2004. 42 - 43 с.
19. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Климко В.В. Оценка эффективности изосорбид-5-мононитрата у больных ИБС, резистентных к терапии изосорбидом динитратом // *Клин. мед.* 2001. №5. 51-53с.
20. Needleman P., Johnson E.M.Jr. Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:709-715.
21. Parker J.D, Parker J.O. Effect of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on hemodynamic and counterregulatory responses during continuous therapy with nitroglycerin // *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1445-1453.
22. Katz R.J, Levy W.S., Buff L., Wasserman A.G. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Circulation* 1991;83:1271-1277.
23. Munzel T, Giaid A., Kurz S., Stewart D.J., Harrison D.G. Evidence for a role endothelin 1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5244-5248.
24. Parker J.D., Farrell B., Fenton T, Cohan M, Parker J.O. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation* 1991;84:2336-2345.
25. Sussex B.A., Campbell NRC, Raju M.K., McKay D.W. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:229-234.
26. Mohanty N, Wasserman A.G., Walker P, Katz R.J. Prevention of nitroglycerin tolerance with diuretics // *Am Heart J* 1995;130:522-527.
27. Parker J.D., Parker A.B., Parker J.O., Farrell B. The effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina // *Circulation* 1996;93:691-696.
28. Munzel T., Sayegh H., Freeman B.A., Tarpey M.M., Harrison D.G. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: a novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance // *J Clin Invest* 1995;95:187-194.
29. Yeates RA, Schmid M. Total prevention of the development of in vitro tolerance to organic nitrates: experiments with antioxidants // *Arzneimittelforschung.* 1992;42:297-302.
30. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin 11 mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH\NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone // *J Clin Invest* 1996;97:1916-1923.
31. Лупанов В.П., Алексеева И.А. и соавт. Сравнительное изучение изосорбида ди-и мононитратов у больных ИБС со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом // *Клин. мед.* 2000. №9. 52-55.
32. Косов В.А., Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты нитратотерапии у больных ИБС после АКШ // *Клин. мед.* 2001;11:32-35.