

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НИТРАТАМИ БОЛЬНЫХ ИБС

Профессор В.И. ВОЛКОВ, канд. мед. наук Л.Н. ЯКОВЛЕВА

*Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

**Изложены современные представления о клеточных механизмах действия органических нитратов. Представлены механизмы развития синдромов толерантности и отмены, которые возникают при назначении нитратов. Предложены схемы лечения, направленные на предотвращение развития этих феноменов.**

Антиангинальная терапия, т. е. лечение, направленное на предупреждение развития ишемии миокарда и приступа стенокардии как ее проявления, — одна из составных частей вторичной профилактики, обеспечивающая повышение качества жизни больных ИБС [1, 2]. Кроме того, рациональная антиангинальная защита способна положительно влиять на течение заболевания, поскольку затянувшиеся и часто рецидивирующие транзиторные ишемические эпизоды могут сопровождаться постишемической оглушенностью и, как следствие, угнетением сократительной функции миокарда [3].

Органические нитраты, надежность и безопасность которых доказана более чем вековым опытом использования в кардиологической практике, являются одной из наиболее эффективных групп антиангинальных препаратов, а нитроглицерин до сих пор рассматривается в качестве эталонного средства для купирования приступов стенокардии [4]. В настоящее время в клинической практике используют три препарата из группы органических нитратов — тринитрат глицерина, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат, лекарственные формы которых классифицируются по способу введения и продолжительности действия.

Реализация клинических эффектов нитратов осуществляется благодаря биотрансформации в оксид азота (NO) при участии SH-групп, глутатион-S-трансфераз и цитохрома-P450 [5, 6]. Образующийся NO активирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня внутриклеточного цГМФ, который через систему цГМФ-зависимых протеинкиназ регулирует концентрацию внутриклеточного кальция и осуществляет эндотелийнезависимую дилатацию гладкомышечных клеток. Формирование представлений о клеточных механизмах действия нитратов позволяет рассматривать терапию ими как заместительную, направленную на компенсацию дефицита эндогенного NO. Таким образом, органические нитраты потенциально обладают всеми свойствами NO — самого мощного из известных эндогенных вазодилаторов, антиатерогенные свойства которого связаны прежде всего с торможением процессов пролиферации гладкомышечных клеток и адгезии тромбоцитов [6]. В экспериментальных работах доказана эффективность NO в предотвращении оксидации липопротеидов низкой плотности и повреждения эндотелия сосудов [7].

Гемодинамические эффекты нитропрепаратов связаны с системной венозной дилатацией, которая

обеспечивает снижение преднагрузки, сопровождается снижением давления в предсердиях и ударного объема, уменьшением напряжения стенки миокарда, снижением артериального давления и рефлексорной тахикардией, что в конечном итоге приводит к уменьшению объема левого желудочка и потребности миокарда в кислороде. В то же время нитраты способны снижать постнагрузку за счет умеренной артериальной дилатации. Антиангинальный эффект препаратов этой группы усиливается вследствие прямой дилатации субэпикардальных артерий [4, 5].

Благодаря способности препятствовать развитию или уменьшать степень выраженности ишемии миокарда, нитраты нашли применение при лечении всех клинических форм ИБС, в том числе инфаркта миокарда, стабильной, нестабильной и вазоспастической стенокардии.

Однако в двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 существенного влияния нитратов на прогноз при остром инфаркте миокарда не выявлено [8]. В связи с этим в последнем варианте рекомендаций Европейского общества кардиологов рутинное использование нитратов у всех больных острым инфарктом миокарда не рекомендуется. Вместе с тем отмечено, что нитраты остаются терапией первой линии при наличии у этих пациентов ангинозных болей [9].

Согласно международным рекомендациям, антиангинальную терапию у больных со стабильной стенокардией следует начинать с блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, если нет прямых противопоказаний к их назначению, и добиваться отчетливого снижения частоты сердечных сокращений (55 в покое) [9, 10]. В этих же рекомендациях указано, что лечение стенокардии может считаться успешным только в том случае, если достигнуто полное или почти полное устранение ангинозных приступов и произошло возвращение к нормальной активности [10]. При недостаточной эффективности  $\beta$ -блокатора назначается комбинированная терапия антиангинальными препаратами. При этом длительно действующие блокаторы кальциевых каналов рассматриваются как более приемлемые по сравнению с нитратами продленного действия [2, 9, 10]. Эти рекомендации базируются на результатах многочисленных контролируемых исследований, доказавших положительное влияние  $\beta$ -блокаторов на прогноз у лиц, перенесших инфаркт миокарда [1, 4]. А отсутствие ишемии миокарда и приступа стенокардии делает применение нитратов бес-

полезным, так как не доказано, что они способны влиять на течение ИБС как таковой [11]. Справедливо отметить, что достоверной информации о влиянии нитратов на продолжительность жизни и течение заболевания у больных со стабильной стенокардией нет не только из-за противоречивых результатов клинических исследований, но и в связи с отсутствием больших рандомизированных проспективных исследований по объективизации этого влияния [12].

Использование нитратов при лечении больных со стабильной стенокардией зачастую не приносит желаемого результата. Причины этого многообразны, но в основном их можно свести к следующим.

Во-первых, головная боль на фоне приема нитратов, которая развивается из-за расширения менингеальных сосудов и, как правило, носит транзиторный характер. Однако в ряде случаев, особенно при наличии заболеваний, которые сопровождаются повышением внутричерепного давления, интенсивность головной боли может требовать отмены препарата [3]. Во-вторых, существует значительная индивидуальная вариабельность эффективных доз, начала и продолжительности действия нитрата у каждого больного, которые связаны с особенностями метаболизма и неодинаковой скоростью адсорбции. Так, величина эффективной дозы изосорбида динитрата может колебаться от 5 до 100 мг [11]. В-третьих, в силу различий в индивидуальной чувствительности 5–10% больных не чувствительны к самым высоким дозам препаратов, т. е. рефрактерны к нитратам [13]. В-четвертых, несмотря на урежение болевых эпизодов ишемии миокарда, количество безболевых эпизодов на фоне лечения нитратами может оставаться на прежнем уровне или даже увеличиваться, т. е. при определенных условиях антиангинальный эффект препарата может преобладать над антиишемическим [14]. Поэтому при назначении нитратов необходимо объективизировать их действие, лучше всего с помощью парных нагрузочных тестов. Препарат и выбранная доза считаются эффективными, если прирост продолжительности нагрузки ( $\Delta t$ ), выполненной на теоретически ожидаемом максимуме действия, составляет 120 с и более. Известен косвенный метод оценки чувствительности, основанный на способности нитратов снижать систолическое АД на 15–25 мм рт. ст. в состоянии покоя [5, 14].

Развитие феномена толерантности, под которым понимают ослабление или утрату одного или нескольких эффектов препарата после длительного применения, может существенно снижать эффективность антиангинальной терапии [11–13]. Вероятность развития толерантности зависит от лекарственной формы и кратности приема препарата и значительно возрастает при применении органических нитратов длительного действия, обеспечивающих поддержание стабильно высокой концентрации препарата в плазме. В то же время описаны случаи утраты чувствительности к нитрату после приема первой дозы, которые известны как феномен тахифилаксии [13].

В настоящее время феномен толерантности считается многофакторным процессом, в развитии которого ключевую роль играет нарушение функциональ-

ного состояния эндотелия. Повышение уровня ангиотензина-II, наблюдающееся при длительной терапии нитратами, инициирует клеточные механизмы толерантности, в частности сосудистую продукцию супероксида и экспрессию эндотелина-1 в гладкомышечных клетках, что служит теоретическим обоснованием применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для предотвращения развития этого феномена [5, 15, 16]. Избыточная эндотелийзависимая продукция супероксидного анион-радикала может приводить к деградации экзогенного и эндогенного NO, а истощение запаса SH-групп — к нарушению биотрансформации нитратов в NO [17, 18].

Наиболее эффективным способом предотвращения развития феномена толерантности признается прерывистая схема, основанная на значительном снижении плазменной концентрации нитратов на 8–12 ч в сутки, во время которого чувствительность к клеточным эффектам препарата восстанавливается спонтанно [5, 11, 13]. Препараты продленного действия назначают один раз в сутки, чаще утром, а органические нитраты с умеренной продолжительностью — дважды, например, в 6 и 14 ч.

Вероятность развития толерантности сохраняется и при прерывистом назначении, если безнитратный период был недостаточно продолжительным. Кроме того, прерывистая схема не обеспечивает достаточную антиишемическую защиту в течение суток. Поэтому всем больным с IV функциональным классом стенокардии и пациентам III функционального класса при наличии ангинозных приступов в покое в безнитратный период показано назначение антагонистов кальция или молсидомина, биотрансформация которого происходит без участия SH-групп [19].

Еще одним недостатком прерывистой схемы является риск развития синдрома отрицательного послеедействия, являющегося вариантом синдрома отмены. В ответ на быстрое снижение концентрации препарата в крови, которое характерно для форм органических нитратов короткого действия, может происходить значительное снижение переносимости физических нагрузок и учащение приступов стенокардии. При синдроме отмены возрастает также риск развития безболевой ишемии и потенциально опасных аритмий. Поэтому прерывистую схему следует назначать только вместе с блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов, необходимо выбирать формы нитратов продленного или умеренно продленного действия, обеспечивающих постепенное высвобождение и стабильную концентрацию препарата в крови.

Наш собственный опыт позволяет заключить, что комбинированное назначение блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов и нитратов по прерывистой схеме обеспечивает достаточный антиангинальный эффект в течение суток, эффективно предотвращает развитие феномена толерантности и синдрома отмены. Нами были обследованы 22 больных ИБС мужчин со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (средний возраст  $52,6 \pm 6,8$  года), которые не менее чем за 3 мес до включения в исследование перенесли инфаркт миокарда. Все пациенты получали аспирин в дозе 100 мг, симвастатин 20 мг и кардио-

*Антиангинальная и антиишемическая эффективность И-5-МН, 20 мг,  
по данным парных тредмил-тестов (n = 22)*

Показатель	1-й день		21-й день	
	I проба	II проба (через 2,5 ч)	I проба	II проба (через 2,5 ч)
T <sub>1</sub>	128±21,8	292±19,2*	132±28,0	282±17,4*
T <sub>2</sub>	136±24,8	278±12,6*	130±30,4	258±10,4* #
T <sub>3</sub>	148±38,8	302±16,2*	134±26,6	294±14,2*

Примечание. p < 0,05; \* при сравнении с показателем I пробы;

# при сравнении с показателем до лечения.

селективный β-адреноблокатор атенолол в суточной дозе 50 мг. За 5 дней до начала исследования были отменены другие антиангинальные препараты, кроме нитроглицерина, для купирования приступов стенокардии. Изосорбида-5-мононитрат (И-5-МН) — моносан производства «Pro. MED. CS. Praha A.S.» в дозе 20 мг два раза в день, с интервалом между приемом препарата 5 ч и обязательным 12-часовым «безнитратным» периодом больные принимали в течение 3 нед.

Эффективность проводимой терапии оценивали на 7-й и 21-й день на основании жалоб больных, по результатам парных тредмил-тестов и суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ). Парные тредмил-тесты проводили по протоколу АСІР на цифровой кардиодиагностической системе с беговой дорожкой «Cardio-Control» (Нидерланды). Оценивали продолжительность нагрузки до начала приступа стенокардии (T<sub>1</sub>), до появления депрессии сегмента ST не менее 1 мм (T<sub>2</sub>) и до развития приступа стенокардии средней интенсивности (T<sub>3</sub>).

До начала периода наблюдения приступы стенокардии напряжения беспокоили всех обследованных: количество приступов в неделю составило 10,6±2,2. Ангинозные боли в покое (от 1 до 6 в неделю) зарегистрированы у 8 (36%) пациентов. Восемнадцать (80%) больных для купирования приступов стенокардии пользовались нитроглицерином, потребность в препарате составила (8,4±1,8) таблеток в неделю.

При анализе субъективных жалоб было установлено, что в конце первой недели лечения, на фоне приема И-5-МН в дозе 20 мг 2 раза в день, при соблюдении двигательного режима стационара 6 (27%) больных жалоб на ангинозные боли не предъявляли. У 14 (63%) пациентов количество приступов стенокардии напряжения сократилось более чем в 2,5 раза. Таким образом, трем (13%) больным из-за недостаточного клинического эффекта, который можно объяснить индивидуальной вариабельностью величины эффективной дозы нитропрепаратов [11, 13], доза препарата была увеличена до 40 мг два раза в сутки. К концу срока наблюдения ангинозные боли в покое сохранялись только у одного (5%) пациента, при-

чем количество приступов сократилось более чем на 50% в неделю. В целом достаточная антиангинальная эффективность И-5-МН была отмечена у 21 обследованного (95%): через 3 недели количество приступов стенокардии напряжения в неделю снизилось на 60% и составило соответственно 10,6±2,2 и 4,3±0,8 до и после лечения (p < 0,01), количество ангинозных болей в покое уменьшилось на 75% — с 3,8±0,8 до 0,9±0,3 в неделю (p < 0,05); потребность в нитроглицерине сократилась на 73% — с 8,4±1,8 до 2,3±0,4 таблеток в неделю (p < 0,05).

В первый день лечения, по результатам парных тредмил-тестов, через 2,5 ч после приема И-5-МН отмечался достаточный антиангинальный и антиишемический эффект препарата, о чем свидетельствуют изменения объективных показателей толерантности к физической нагрузке: достоверное увеличение времени T<sub>2</sub> и T<sub>3</sub>, что видно из данных приводимой таблицы. Прирост продолжительности нагрузки (Δt) составил 148±24,0 с, что соответствует критериям эффективности антиангинальных препаратов [5, 14].

К концу периода наблюдения отмечена воспроизводимость основных показателей нагрузочных тестов (T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub> и Δt) и некоторая утрата антиишемического потенциала препарата, о чем свидетельствует уменьшение времени до развития ишемических смещений сегмента ST по сравнению с соответствующим показателем до лечения (p < 0,05).

По результатам СМЭКГ, в результате лечения существенно уменьшилась суммарная продолжительность ишемических смещений: с 44,8±3,8 мин/сут до 21,2±1,6 мин/сут (p < 0,01). Количество болевых эпизодов ишемии сократилось на 68% (p < 0,02), безболевых — на 42% (p < 0,05). Следует отметить, что в конце курса лечения безболевые эпизоды регистрировались ночью, во время «безнитратного» периода, что может быть проявлением синдрома раннего отрицательного последствия [5, 11, 13].

Таким образом, при правильном подходе к назначению органические нитраты являются эффективной группой антиангинальных препаратов, способных существенно улучшать качество жизни больных ИБС.

#### Литература

1. Лутай М.І. Попередження та медикаментозне лікування ішемічної хвороби серця // Лікування та діагностика.— 2001.— № 3.— С. 19–25.
2. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной

медицины и реальная клиническая практика // Рос. кардиол. журн.— 2001.— № 4.— С. 8–11.

3. Quality of life in angina therapy: Focus on the beneficial effects of nitrates / M.G. Niemeyer, R.M.G. Jansen, T.G.M. Cleophas et al. // Cardiovasc. Drugs Ther.— 2000.— № 17.— P. 89–98.

4. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руков. для практ. врачей.— М.: Литература, 2004.— Т. 4.— 971 с.
5. Современные подходы к назначению органических нитратов у больных ИБС: Метод. рекоменд. / В.И. Волков, Л.Н. Яковлева, Т.Н. Бондарь и др.— Харьков, 2001.— 26 с.
6. Li H., Wallerath T., Munzel T., Fostermann U. Regulation of endothelial-type NO-synthase expression in pathophysiology and in response to drugs // *Nitric oxide*.— 2002.— Vol. 7 (3).— P. 149–164.
7. Bloodsworth A., O'Donnell V.B., Freeman B.A. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 20 (7).— P. 1707–1715.
8. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaboratorial Group // *Lancet*.— 1995.— Vol. 345.— P. 669–685.
9. Management of Patients with Stable Angina (Guidelines). Recommendations of Task Force of European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*— 1997.— P. 394–413.
10. ACC/AHA/ACP – ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1999.— Vol. 33.— P. 2092–2198.
11. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // *Сердце*.— 2003.— № 2.— С. 88–90.
12. Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца // *Леч. врач*.— 2005.— № 4.— С. 36–39.
13. Марцевич С.Ю. Проблема неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*.— 1996.— № 3.— С. 27–34.
14. Влияние некоторых антиангинальных препаратов на чувствительность к ишемии миокарда у больных со стенокардией при проведении тестов с физической нагрузкой / Е.В. Бочкарева, Е.В. Кокурина, В.И. Метелица и др. // *Кардиология*.— 2000.— № 6.— С. 24–28.
15. Angiotensin II Stimulates Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 via Nuclear Factor-kappaB Activation Induced by Intracellular Oxidative Stress / M.E. Pueyo, W. Gonzalez, A. Nicoletti et. al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 20 (3).— P. 645–651.
16. Munzel T. Update on nitrate tolerance. In: New insights into nitrate tolerance – will we be able to get rid of it? Satellite symposium.— Prague, 1997.— P. 1–39.
17. Vascular superoxide production by NAD(P)H oxidase / T.J. Guzik, N.E.J. West, E. Black et al. // *Circulat. Res.*— 2003.— Vol. 86.— P. E85–E90.
18. Fenster B.E., Tsao P.S., Rockson S.G. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress // *Am. Heart J.*— 2003.— Vol. 146 (2).— P. 218–226.
19. Марцевич С.Ю. Молсидомин или органические нитраты: выбор терапии при стенокардии // *Кардиология*.— 1998.— № 10.— С. 77–81.

Поступила 01.09.2005

## NEW APPROACHES TO NITRATE TREATMENT OF PATIENTS WITH CAD

V.I. Volkov, L.N. Yakovleva

### Summary

Modern ideas about the cellular mechanisms of organic nitrate action are reported. The mechanisms of tolerance and withdrawal syndromes developing at nitrate administration are described. Treatment schemes aimed at prevention of these phenomena are suggested.