

Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца

Т. В. Пинчук, к.м.н., доцент
Н. В. Орлова, д.м.н., проф.

Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Place of nitrates in modern therapy of coronary heart disease

T. V. Pinchuk, N. V. Orlova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлена информация о различных группах нитропрепаратов, освещены их патогенетические эффекты, возможности их применения в различных клинических ситуациях. Рассмотрены проблемы, возникающие при назначении нитратов и пути их решения. Освещена роль нитропрепаратов в лечении стенокардии. Даны преимущества современных форм лекарственных препаратов, в том числе Эфокс® Лонг. Приведены результаты клинических исследований препарата.

Ключевые слова: стенокардия, нитропрепараты, толерантность, лечение, профилактика.

Summary

The article provides information on various groups of nitropreparations, their pathogenetic effects, the possibility of their application in various clinical situations. The problems arising from the appointment of nitrates and their solutions are considered. The role of nitro drugs in the treatment of angina pectoris is highlighted. Advantages of modern forms of drugs, including Efox® long, are given. The results of clinical studies of the drug.

Key words: angina, nitropreparations, tolerance, treatment, prevention.

Одними из самых изученных препаратов в терапевтической и кардиологической практике, применяемых для купирования ангинозных болей, являются нитраты. В 1847 году Ascanio Sobrero впервые создал нитроглицерин для промышленных целей, а уже через 6 лет в 1853 году Nitring впервые применил его для лечения грудной жабы, с 1879 года нитроглицерин, как препарат первого ряда, стали широко использовать при купировании приступов стенокардии. Спустя более 100 лет, после изучения биофармакодинамики нитратов и открытия эндотелийзависимого фактора релаксации, органические нитраты приняты за основу лечения заболеваний, связанных с коронарной патологией. В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными средствами при лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Гемодинамические эффекты нитратов помогают облегчить симптомы стенокардии за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и улучшения миокардиального кровотока. В терапевтических дозах нитраты воздействуют преимущественно на со-

суды венозной системы, а также расширяют крупные и средние коронарные артерии и артериолы. Расширение периферических вен приводит к уменьшению венозного возврата, что ведет к снижению конечного диастолического давления наполнения левого желудочка (преднагрузки) и объема, уменьшению работы миокарда и снижению его потребности в кислороде, а также косвенному увеличению субэндокардиального кровотока. При более высоких дозах нитраты приводят к расширению артерий, уменьшая системное сосудистое сопротивление (постнагрузка) и кровяное давление. Кровоток миокарда улучшается за счет дилатации эпикардиальных и коллатеральных коронарных артерий. Нитраты расширяют нормальные коронарные артерии на 18% и снижают коронарное сопротивление на 38% в артериях с выраженным стенозом. Общее гемодинамическое влияние нитратов на коронарное кровообращение — повышение кровотока в зонах ишемии. В целом нитраты не оказывают значительного влияния на сердечный выброс при стабильной стенокардии и оказывают ограниченное влияние на артериальное давление.

У нитратов также есть важные действия вне их роли как вазодилатора. Некоторые из них могут быть кардиопротективными, тогда как другие связаны с повышенным сердечным риском. Нитраты ингибируют адгезию и активацию тромбоцитов. Повышенный уровень цГМФ тромбоцитов снижает связывание фибриногена с рецептором гликопротеина IIb / IIIa, что важно для агрегации тромбоцитов. Антитромбоцитарное действие нитратов также опосредовано активацией NO-управляемой циклооксигеназы / простаглицлина 2. Хотя антитромбоцитарное действие нитратов теоретически может быть полезным в контексте острого коронарного синдрома (ОКС), однако это предположение не нашло подтверждения в клинических исследованиях.

Другим потенциально полезным действием нитратов является активация ишемических механизмов митохондриального прекодиционирования. Было высказано предположение, что NO-индуцированные активные формы кислорода могут оказывать парадоксально благотворное влияние на клетки миокарда через активацию

Таблица
Фармакологические свойства нитратов (А. М. Шилов, 2010)

Фармакологический профиль	Глицерола тринитрат (нитроглицерин)	Изосорбида динитрат	Изосорбида моонитрат
Эффект первого прохождения (first pass effect)	Есть	Есть	Нет
Биодоступность	50% (сублингвально)	50% (сублингвально) 22% (внутри)	100% (внутри)
Продолжительность действия	10–30 мин. (сублингвально)	30–60 мин. (сублингвально) 180–360 мин. (внутри)	300–380 мин. (внутри)
Период полувыведения	2–4 мин.	30–40 мин.	240–360 мин.
Форма выпуска (пути введения)	Чрескожно сублингвально, внутри, внутривенно	Сублингвально, внутри, внутривенно	Внутри

открытия протеинкиназы С и (или) транзитного перехода пор митохондриальной проницаемости во время ишемической реперфузии. Нитраты активируют сигнальные пути оксида азота (NO)-циклического гуанозин-3',-5'-монофазата, лежащие в основе расслабления клеток гладких мышц сосудов. Анализ данных из Глобального реестра острых коронарных событий (GRACE), в том числе 52 693 пациентов из 123 центров в 14 странах, показал, что у пациентов с длительным приемом нитратов, страдающих ОКС, частота случаев инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и уровень повышения сердечных ферментов ниже чем у тех, кто нитраты не принимали.

Одной из проблем применения нитратов является развитие толерантности. Вследствие лекарственной толерантности нитраты теряют клинический эффект через 12–24 часа непрерывной терапии. Причина толерантности к нитратам многофакторная и для ее объяснения было предложено несколько теорий:

- метаболическая — развитие толерантности за счет истощения сульфгидрильных SH-групп, ингибирование превращения нитратов в оксид азота, повышение активности фосфодиэстеразы цГМФ;
- нейрогормональная активация — развитие компенсаторной активации констрикторных биологически активных субстанций: эндотелин-1, ренин, ангиотензин, катехоламины, тромбосаны);
- оксидативный стресс — повышение содержания свободных радикалов.

Профилактика развития толерантности к органическим нитратам возможна при соблюдении следующих положений:

- 1) прерывистое назначение нитратов в течение суток;
- 2) отмена препарата (замена другими антиангинальными препаратами: β-блокаторы, антагонисты кальция);
- 3) назначение корректоров (донаторы SH-групп, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиоксиданты);
- 4) титрация дозы препарата.

Известно, что антиангинальный эффект нитратов имеет четкую связь с принятой дозой. Большая часть неудач с использованием нитропрепаратов обусловлена недостаточными дозами. Так, таблетка глицерола тринитрата по гемодинамическим и антиангинальным эффектам соответствует 10 мг изосорбида динитрата. При этом для большинства больных более оптимальные дозы изосорбида динитрата составляют 60–120 мг в сутки. Вопрос о терапевтической эквивалентности доз изосорбида динитрата и изосорбида моонитрата недостаточно изучен. Доступны результаты лишь нескольких сравнительных исследований, часть из которых была проведена без учета возможности развития толерантности к нитратам. Однако можно предположить, что доза изосорбида моонитрата, соответствующая по антиангинальной эффективности 20 мг изосорбида динитрата, составляет 30–60 мг. Следовательно, титрацию дозы изосорбида моонитрата при недостаточном эффекте имеет смысл продолжать по крайней мере

до 80 мг в сутки. Тактика начала лечения нитратами с небольших доз с постепенным увеличением их до достижения оптимального антиангинального эффекта или вышеуказанных доз имеет ряд достоинств. Она исключает недооценку лекарственного средства вследствие применения неадекватно малой дозы и значительно увеличивает переносимость и безопасность терапии. Доказано, что при постепенном увеличении дозы изосорбида моонитрата частота развития головной боли уменьшается в несколько раз.

Нитраты быстро всасываются из слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и кожи. У различных нитратных препаратов имеются особенности начала действия, биодоступности и продолжительности действия (см. табл.). Концентрация нитроглицерина в плазме после сублингвального применения высокая, но быстро элиминируется. Нитроглицерин и изосорбида динитрат подвергаются интенсивному метаболизму при прохождении через печень, что приводит к низкой биодоступности, поэтому нитроглицерин короткого действия неэффективен при проглатывании. Пероральный изосорбида моонитрат полностью абсорбируется и обладает 100-процентной биодоступностью, что приводит к более предсказуемой дозозависимости с меньшим изменением концентрации в плазме по сравнению с другими нитратами.

Для снятия приступа стенокардии обычно назначают нитроглицерин в виде сублингвальной таблетки (0,3–0,6 мг) или спрея (доза 1,25 мг). Время начала его действия состав-

ляет 1–3 минуты, а продолжительность действия — 90 минут (для спрея Изокет). Из-за риска возникновения ортостатической гипотензии пациентам рекомендуется принимать нитроглицерин в сидячем положении. Дозы можно повторять с пятиминутными интервалами, пока боль не исчезнет, но следует немедленно обратиться к врачу, если боль в груди сильная или сохраняется более 15 минут. Нитроглицерин и изосорбид динитрат также могут применяться для снятия приступа стенокардии в виде сублингвальной таблетки (2,5–15,0 мг), жевательной таблетки (5 мг) или спрея (доза 1,25 мг).

При применении нитратов возможно развитие ряда побочных эффектов, что в отдельных случаях приводит к отказу от их использования. Головная боль является наиболее распространенным побочным эффектом нитратов, что препятствует их применению у 10% пациентов. Головные боли, возникающие в течение первого часа приема нитрата, обычно связаны с вазодилатацией, которой можно избежать, используя низкую начальную дозу с медленным титрованием. Простые головные боли, как правило, исчезают через 1–2 недели после лечения, и одновременный прием аспирина для вторичной профилактики может помочь уменьшить этот симптом. Нитраты могут, однако, также вызывать мигрень и другие виды головной боли. Среди других общих побочных эффектов нитратов выделяют головокружение и ортостатическую гипотензию с риском развития обморока.

Клинические эффекты нитратов были подтверждены в многочисленных исследованиях. В клинических исследованиях нитраты продемонстрировали повышение толерантности к физической нагрузке. Анализировалось время до появления симптомов стенокардии и время до депрессии сегмента ST во время физических нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. В мета-анализе, проведенном в 2009 году для оценки эффективности нитратов при

стабильной стенокардии было проанализировано 51 рандомизированное контролируемое или перекрестное исследование, включающее в общей сложности 3595 пациентов. Авторы пришли к выводу, что в целом прерывная нитратная терапия снижала количество приступов стенокардии в 2,45 раза в неделю, оказывая более выраженное влияние на толерантность к физической нагрузке и депрессию ST по сравнению с непрерывной дозировкой. Прием за 3–5 минут до теста с нагрузкой сублингвального спрея нитроглицерина устраняет или задерживает начало стенокардии и депрессии сегмента ST с более выраженным эффектом, чем плацебо. Стандартное высвобождение изосорбида динитрата увеличивает время до стенокардии во время физических нагрузок после начальной дозы на срок до 6–8 часов, но опять же эффективность теряется при длительном приеме 3 или 4 раза в день из-за толерантности. Хотя применение три раза в день буккального нитроглицерина не вызывает толерантности из-за его короткого периода полураспада, важно отметить, что частичная перекрестная толерантность притупляет гемодинамический ответ на сублингвальный нитроглицерин, когда он назначается пациентам, также принимающим пролонгированный изосорбид динитрат. В исследовании, сравнивающем низкие и высокие дозы перорального приема изосорбид динитрата, не было явного преимущества более высокой дозы при продолжительной физической нагрузке.

Опрос пациентов со стенокардией напряжения показал, что пациенты с большей вероятностью придерживались режима дозирования изосорбида мононитрата один раз в день, чем два раза в день, что в целом привело к уменьшению стенокардии в этой группе. В двойном слепом контролируемом исследовании, включающем 313 пациентов со стабильной стенокардией, вызванной физическим напряжением, наблюдалось значительное увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с плацебо через 4 и 12 часов после введения

изосорбида мононитрата с пролонгированным высвобождением. В этом исследовании изосорбида мононитрат в дозах 120 или 240 мг приводил к большему улучшению толерантности к физической нагрузке, чем более низкие дозы, без развития толерантности.

В последние годы произошел пересмотр подходов к терапии стенокардии. В российских рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии и в рекомендациях Европейского общества кардиологов антиангинальное лечение рекомендуют начинать с бета-блокаторов. Европейские специалисты провели оценку двух многоцентровых исследований, в которых отмечен более выраженный антиангинальный эффект бета-блокаторов по сравнению с дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипином и нифедипином), в другом исследовании — выраженный эффект верапамила перед метопрололом. Что касается нитратов, то специалисты сослались на результаты мета-анализа P. Hidenreich и соавт., которые показали отсутствие преимущества нитратов перед бета-блокаторами. Очевидно, что в данном анализе не было обнаружено никаких различий ни между нитратами и бета-блокаторами, ни между нитратами и антагонистами кальция ни по одному из показателей антиангинальной активности (уменьшение частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина, время достижения 1 мм депрессии сегмента ST в нагрузочном тесте и др.). Следовательно, результаты представленных сравнительных исследований не дают достоверных данных для предпочтения бета-блокаторов или антагонистов кальция нитратам.

Вторая дискутируемая претензия, которая посвящена нитратам, заключается в том, что они являются препаратами только симптоматического действия и влияют на риск сердечно-сосудистых событий. Для подтверждения этой версии члены Европейского общества кардиологов опираются на результаты двух

исследований GISSI-3 и ISIS-4. Однако способность бета-блокаторов уменьшать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была доказана. В то же время при более детальном рассмотрении вопроса ситуация оказывается более сложной. Оба упомянутых исследования показали эффекты краткосрочного применения нитропрепаратов в острой стадии инфаркта миокарда (4 и 6 недель соответственно). Нитроглицерин в форме пластыря и изосорбида мононитрат не показали достоверных отличий от плацебо. Однако бета-блокаторы в этом отношении, по-видимому, не имеют преимуществ перед нитратами. Результаты мета-анализа всех доступных исследований не показали снижения смертности у пациентов, получавших бета-блокаторы, в течение первых 6 недель с момента развития инфаркта миокарда. Защитный эффект этих препаратов воплощается при более длительном использовании. Рандомизированные исследования, в которых бы сравнивался длительный прием нитратов и плацебо у больных, перенесших инфаркт миокарда или страдающих стенокардией напряжения, не проведены. И мало надежды, что они будут проведены в будущем. Тем не менее есть основания предполагать кардиопротективные свойства и у пролонгированных нитратов.

Нитраты нашли свое применение и в лечении сердечной недостаточности. В рекомендациях ACCF / АНА предлагается рассмотреть применение вазодилаторов внутривенно в качестве вспомогательной терапии к диуретикам у пациентов с острой сердечной недостаточностью с целью уменьшения одышки. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 года указывают, что вазодилаторы для внутривенного введения могут рассматриваться для улучшения симптомов у пациентов с острой сердечной недостаточностью с систолическим артериальным давлением (САД) выше 90 мм рт. ст. и без симптомов гипотонии. Проведенные исследования продемонстрировали гемодинамические и клинические преимущества нитропруссид натрия

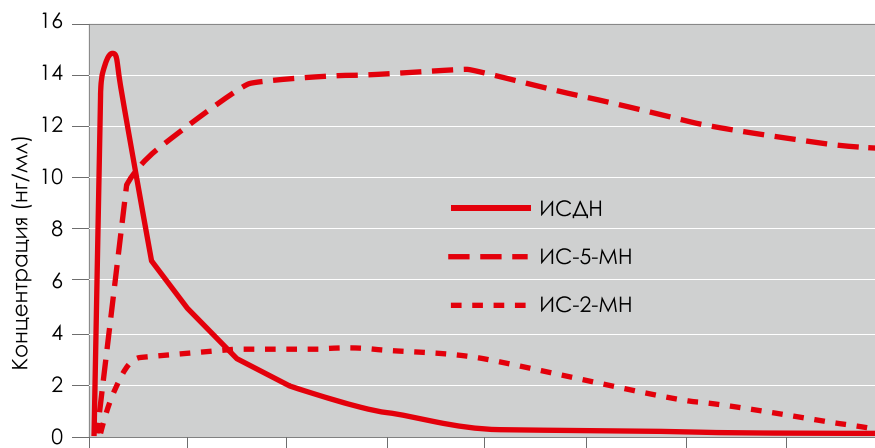


Рисунок. Концентрации активных метаболитов в плазме крови после приема Изокет® спрея (Hutt V., 1993).

у пациентов с острой сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда (Randomized controlled trial of vasodilator therapy after myocardial infarction; Effect of Short-Term Infusion of Sodium Nitroprusside on Mortality Rate in Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Failure — Results of a Veterans Administration Cooperative Study). Тем не менее не было обнаружено существенных различий в смертности от всех причин через год наблюдения (28% [7 / 25] в группе нитропруссид натрия против 36% [9 / 25] в группе фуросемида; p не значимо). Аналогичным образом показатели смертности за 21 день (10,4% [42 / 405] в группе плацебо и 11,5% [47 / 407] в группе нитропруссид натрия) и через 13 недель (19,0% [77 / 405] и 17,0% [69 / 407], соответственно) не показали статистически значимых различий между группами. Одновременно это исследование показало, что нитропруссид натрия увеличивал смертность, когда назначался в течение 9 часов после появления симптомов (смертность через 13 недель — 24,2 против 12,7%; $p = 0,025$), но уменьшал ее, когда назначался позже (смертность через 13 недель — 14,4 против 22,3%; $p = 0,04$).

В условиях острой сердечной недостаточности, не связанных с инфарктом миокарда, было проведено исследование сравнения пациентов, получавших нитропруссид натрия ($n = 78$), с теми, кто его не получал

($n = 97$) (Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart Failure). Нитропруссид натрия приводил к улучшению гемодинамических показателей, а пациенты имели более низкий уровень смертности от всех причин (29% [23 / 78] в группе нитропруссид натрия против 44% [43 / 97] в контрольной группе; $p = 0,005$). Как ранняя, так и поздняя смертность от всех причин (определяемая как в течении так и после 30 дней от момента поступления, соответственно) была значительно ниже у пациентов, получавших нитропруссид натрия ($p < 0,01$).

Среди препаратов первой линии для купирования приступа стенокардии, а также с целью ситуационной профилактики рекомендовано применение нитроглицерина 0,5 мг под язык или аэрозоля. Эффект наступает через одну-полторы минуты и продолжается 10–15 минут. Возможно использование современных форм короткодействующих нитратов: нитроглицерин в виде спрея, подъязычные капли, пленки на десну. В настоящее время применяется пролонгированная форма для купирования ангинозного приступа Изокет® спрей, эффект при использовании которого достигается мгновенно и продолжается до полутора часов. В сравнении с другими нитропрепаратами при применении Изокет® спрея мгновенный эффект достигается за счет быстрой абсорбции ИСДН в кровотоки с достижением клинически активных концентраций за секунды (см. рис.).

Таблица 2
Результаты клинических исследований Эфокс® лонг

Исследование	Число пациентов	Длительность лечения	Снижение частоты приступов стенокардии на:
Marten, 1984	2665	2 недели	47–52%
von Hasselt, 1984	8769	2 недели	81%
Herrmann, 1988	838	4 недели	68%
Cyran, 1985	36	1 год	60–90%
Menzel, 1984	14	1 год	
Sehnerf, 1985	60	1 год	
May, 1991	30	3 года	

Флакон Изокет® спрея содержит 300 доз по 1,25 мг ИСДН и имеет ряд преимуществ перед традиционным нитроглицерином в форме таблеток. Активное вещество достаточно нестабильно в таблетированной форме и зависит от многих факторов. Изокет® спрей имеет более продолжительный срок хранения, а также в затемненном флаконе исключен контакт со светом, который способствует разрушению препарата. Таблетки нитроглицерина легко разрушаются от механического воздействия, например, при хранении в карманах и сумочках больных. Пациенты также указывают на неудобство таблетированных форм для применения в условиях, когда нет возможности помыть руки. Изокет® спрей лишен этих недостатков. Действие нитроглицерина в сравнении с Изокет® спреем имеет отсроченное начало действия, более короткую продолжительность эффекта, а также зависимость от состояния и сухости слизистой оболочки полости рта. Сравнительное исследование Изокет® спрея и нитроглицерина выявило преимущество в начале наступления обезболивающего эффекта на 18 с в сравнении с таблетками нитроглицерина. Еще одним преимуществом нитропрепарата в виде спрея является более редкое развитие побочных эффектов в виде головных болей, тахикардии, головокружения. Во флаконе Изокет® спрея не используется фреон, лекарственное вещество извлекается с помощью насоса и дозатора, имеется индикатор маленького остатка, что позволяет больному своевремен-

но приобрести препарат. Изокет® спрей рекомендован для быстрого купирования приступа стенокардии у больного с любым функциональным классом (ФК) и является средством ситуационной профилактики приступа стенокардии у больных с первым ФК. Для профилактики незадолго до физической нагрузки или стрессовой ситуации производятся 1–3 впрыскивания с интервалом 30 с. Изокет® спрей может быть применен в случае жизнеугрожающих ситуаций на догоспитальном этапе — при остром инфаркте миокарда и острой левожелудочковой недостаточности: 1–3 дозы с интервалом 30 с, при отсутствии эффекта применяется еще одна доза препарата.

Для длительного лечения ИБС, а также профилактики приступов стенокардии, вторичной профилактики инфаркта миокарда, лечения тяжелой хронической сердечной недостаточности в составе комбинированной терапии применяются нитраты с пролонгированным действием, одним из представителей которых является препарат Кардикет. Кардикет характеризуется сочетанием быстрого наступления эффекта с продолжительностью действия, что позволяет его использовать как для купирования ангинозных болей, применяя сублингвально, и в этом случае действие препарата наступает через 1–5 минут, а также для постоянного применения, в этом случае препарат назначается перорально с началом действия через 15–30 минут и продолжительностью эффекта до 4–6 часов. В зависимости от функционального

класса стенокардии подбираются индивидуальная доза и кратность применения: 20–40 мг 1–2–3 раза в сутки, что позволяет оптимизировать лечение и минимизировать риск побочных эффектов, в том числе развитие гипотензии. Обычно препарат хорошо переносится. Оценка переносимости препарата выявила присущие нитратам возможные побочные реакции: головную боль, тахикардию, тошноту, головокружение, рвоту, покраснение кожи. Клинические исследования выявили более редкое развитие побочных реакций Кардикета в сравнении с другими нитропрепаратами. Головная боль как правило может беспокоить в первые дни приема препарата, в последующем эта жалоба больных перестает беспокоить.

До 10% пациентов со стенокардией не достигают обезболивающего эффекта при применении нитратов, что в первую очередь связано с развитием толерантности. Проблему толерантности к нитропрепаратам возможно нивелировать несколькими путями: путем титрации дозы и кратности приема, а также использования новых современных форм лекарственных препаратов с медленным высвобождением. Представителем нитратов с медленным высвобождением является немецкий препарат Эфокс® 20. Дозированное высвобождение препарата, с одной стороны, позволяет достигать необходимых терапевтических концентраций в сыворотке крови, а с другой стороны — обеспечить безнитратный период продолжительностью 7–8 часов. Этого периода достаточно для



НИТРАТЫ ДЛЯ ВСЕХ ФОРМ ИБС



КАРДИКЕТ® 20/40 мг

**«ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ»
ЛЕЧЕНИЯ СТЕНОКАРДИИ**



ЭФОКС® ЛОНГ 50 мг, капсулы
ЭФОКС® ЛОНГ
ЭФОКС® 20

**С УТРА ДО ВЕЧЕРА
БЕЗ СТЕНОКАРДИИ**



ИЗОКЕТ® спрей

**ВЫИГРЫВАЯ СЕКУНДЫ —
СПАСАЕТ ЖИЗНЬ**



КАРДИКЕТ, ЭФОКС 20, ЭФОКС ЛОНГ и ИЗОКЕТ спрей входят в Перечень ЖНВЛП и доступны для обеспечения льготных пациентов и стационарного лечения

Alvogen

ООО «Альвоген Фарма» 123112, г. Москва, Пресненская наб., 6, стр. 2, МФК «Башня Империя», оф. 1708
E-mail: inforussia@alvogen.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

FROM
ICELAND

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

восстановления рецепторов и исключения развития толерантности. За счет медленного высвобождения уменьшается риск гипотензии, что позволяет с успехом использовать препарат в комбинированной терапии ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией, требующей назначения гипотензивной терапии. Эфокс® 20 может применяться в лечении сопутствующей сердечной недостаточности у пациентов с низким артериальным давлением или пациентов, получающих другие вазодилататоры. Медленное высвобождение препарата значительно снижает развитие у пациента головных болей и других побочных реакций у пациентов.

Эфокс® лонг — единственный в мире оригинальный моонитрат с доказанной эффективностью в крупнейших международных клинических испытаниях (таблетки 20 мг ИСМН № 50) (табл. 2).

Международное исследование IQOLAN (главный координатор IQOLAN в России — Ю. Н. Беленков), включившее для наблюдения 280 больных со стабильной стенокардией, подтвердило высокую эффективность Эфокса® лонг. В исследовании было изучено, как влиял переход от многократного приема короткодействующих нитратов к приему Эфокса® лонг раз в сутки. Оценивались изменения функционального класса стенокардии (по NYHA) и качество жизни. На фоне терапии Эфоксом® лонг у 280 пациентов через 3 месяца увеличилась дистанция ходьбы и подъем по лестнице без возникновения боли в груди или одышки, сократилась продолжительность приступов стенокардии, повысилась толерантность к физической нагрузке. Больные отметили также уменьшение количества приступов стенокардии, уменьшилось число больных, считающих, что наличие у них ИБС ограничивает их физические возможности. В результате лечения у пациентов уменьшился функциональный класс стенокардии, улучшилось качество жизни: повысилась удовлетворенность эффектом лечения, снизилась вы-

раженность психологического дискомфорта, тревожность, связанная с наличием у них ИБС, больных достоверно меньше стали беспокоить чувство усталости, боли в руках или ногах, улучшилось качество сна. Однократный прием препарата повысил приверженность к терапии. Прием пролонгированной формы нитратов с дозированным высвобождением лекарственного вещества значительно снизил количество побочных эффектов. Через 3 месяца 94,3 % пациентов хотели бы продолжить терапию Эфоксом® лонг.

Таким образом, разнообразие форм препаратов позволяет с эффективностью использовать их в различных клинических ситуациях: короткодействующие нитраты с успехом применяются для купирования приступов стенокардии, профилактики болевого синдрома, оказания неотложной доврачебной помощи при остром коронарном синдроме и острой левожелудочковой недостаточности; пролонгированные формы используются для предупреждения приступов стенокардии, и их применение значительно снижает приступы кардиальных болей, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни пациентов; растворы нитропрепаратов используются в стационаре для лечения острого инфаркта миокарда. Индивидуализированный подход к терапии нитратами позволяет снизить развитие толерантности и уменьшить побочные реакции. Нитраты включены в рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца ESC 2013 в качестве симптоматической терапии. Несмотря на расширение применения реваскуляризации, проблема потребности пациентов препаратами, купирующих ангинозные боли, остается, и в данной ситуации применение в кардиологической практике нитропрепаратов сохраняет актуальность.

Список литературы

1. Жилев Е. В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты. *Consilium medicum*. 2010; 12: 14–18.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации

(Второй пересмотр). Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (7, Прил. 4): 1–40.

3. Терещенко С. Н., Карпов Ю. А., Жиров И. В. и др. Заключение экспертного совета по целесообразности использования изосорбида динитрата в форме спрея у пациентов ишемической болезнью сердца/ Атеросклероз и дислипидемии. — 2014. — № 1. — с. 55–58.
4. Шилов А. М., Осмиян А. О. Нитраты в практике врача первого звена. *Трудный пациент*. 2010; 8 (11): 4–6.
5. André M. Travessa, L. Menezes Falcão. Vasodilators in acute heart failure — evidence based on new studies. *European Journal of Internal Medicine* 51 (2018) 1–10.
6. Jason M. Tarkin, Juan Carlos Kaski. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2016; 30; 4: 367–378.
7. Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol Elsevier Ltd*. 2013; 13: 251–9.
8. Nitrates as an Integral Part of Optimal Medical Therapy and Cardiac Rehabilitation for Stable Angina: Review of Current Concepts and Therapeutics. 2015. pp. 1–9.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
10. Sidhu M, Boden WE, Padala SK, Cabral K, Buschmann I. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *DDDT*. 2015; 4: 4793–13.
11. Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 287–301.
12. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology*. Elsevier Ireland Ltd. 2011; 146: 4–12.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Jr Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1476–88.
14. Zhou R-H, Frishman WH. The antiplatelet effects of nitrates: is it of clinical significance in patients with cardiovascular disease? *Cardiol Rev*. 2010; 18: 198–203.

Для цитирования. Пинчук Т. В., Орлова Н. В. Место нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца // Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника». — 2019. — Т. 1. — 9 (384). — С. 26–32.

