

Роль нитратов в лечении стенокардии

Саренов С.Ж.

Главный внештатный кардиолог УЗ акимата Костанайской области,
заведующий отделения кардиологии Областной больницы в г. Костанай

В статье обсуждаются клинические аспекты применения различных форм нитратов, основное внимание уделяется дозированию, особенности применения внутривенных форм не рассматриваются. Описаны механизм сосудорасширяющего действия¹ нитратов, а также их влияние на гемодинамику и фармакокинетику. С целью избежания развития толерантности рекомендуется прерывистое применение нитратов, обеспечивающее наличие свободного от нитратов интервала. Для купирования приступов стенокардии предпочтение отдается нитроглицерину сублингвально, для поддерживающего лечения имеются как обычные формы изосорбида динитрата и мононитрата, так и формы с замедленным высвобождением нитроглицерина.

Благодаря сосудорасширяющим свойствам нитроглицерин применяется в медицине уже более 100 лет. Фармацевтическая промышленность выпускает нитроглицерин в различных формах для расширения возможностей его клинического применения. Так, разработаны препараты длительного действия, однако из-за возникновения толерантности эффективность этих препаратов долгое время вызвала споры. В настоящее время в этот вопрос внесена определенная ясность, в связи с чем была изменена схема дозирования нитратов.

Как показывает практика, нитраты, к сожалению, еще часто дозируются неправильно. В этой статье обсуждаются клинические аспекты применения различных форм нитратов, причем основное внимание уделяется дозированию. Особенности применения внутривенных форм в статье не рассматриваются.

Механизм действия нитратов

Сосудорасширяющий эффект нитратов был описан уже во второй половине прошлого столетия, однако механизм их действия до недавнего времени был неизвестен. Лишь с открытием «производимого эндотелием расслабляющего фактора» - ПЭРФ (endothelium derived relaxing factor -EDRF) в 80-х годах стало возможным лучше понять действие нитратов. ПЭРФ - эндогенный нитрат, который сходен с монооксидом азота (NO). ПЭРФ продуцируется интактным эндотелием сосудов и стимулирует растворимую гуанилатциклазу в близлежащих клетках гладких мышц. Внутриклеточная концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) благодаря этому повышается, вследствие чего происходят расслабление клетки гладкой мышцы и расширение сосуда (см. рисунок).

Расширение сосуда, вызванное экзогенными органическими нитратами (R-NO_j), такими как нитроглицерин, изосорбид динитрат и изосорбид мононитрат, не зависит от эндотелия. В гладкомышечной клетке эти нитраты превращаются в диоксид азота (NO₂) и затем в нитрозотиол (R-SNO), который служит посредником для образования NO. Для этого превращения необходимы тиоловые соединения - RSH (см. рисунок). NO₂ может также превращаться в NO через образование азотистой кислоты (HNO₂). Далее органические нитраты превращаются в NO ферментами на внешней стороне клеточной мембраны. При этом ферментативном превращении кофакторами служат сероводородные доноры.

Гемодинамический эффект

Нитраты по-разному влияют на венозную и артериальную

сосудистые системы. Вены более чувствительны к нитратам, чем артерии. Наиболее выражено воздействие нитратов на венозные объемные сосуды, главным образом в висцеральных областях и в конечностях. Антистенокардическое действие нитратов обусловлено главным образом уменьшением венозного, а не артериального (коронарного) сосудистого тонуса. Благодаря расслаблению вен уменьшается преднагрузка на сердце, что обеспечивает более низкое давление наполнения и меньшее напряжение стенки. Это приводит в конечном итоге к уменьшению потребления кислорода миокардом. Из-за меньшего напряжения стенки увеличивается также доставка кислорода благодаря лучшему кровообращению в субэндокардиальных интрамуральных областях во время диастолы. Также улучшается коллатеральное кровоснабжение ишемических областей.

Нитраты также увеличивают доставку кислорода путем расширения артериальных коронарных сосудов, в особенности более крупных сосудов сопротивления и крупных эпикардиальных сосудов. При этом не наблюдается значимых проявлений «феномена обкрадывания». Нитраты обладают способностью расширять не только нормальные, но и атеросклеротические сосуды. Благодаря расширению коллатеральных сосудов улучшается кровоснабжение ишемических областей. Наконец, нитраты снижают тонус периферических артерий. Благодаря этому уменьшается периферийное, или системное, сопротивление, следствием чего является меньшее потребление кислорода. Для достижения этого эффекта необходимы более высокие дозировки, чем для воздействия на венозный сосудистый тонус.

Фармакокинетика

Нитроглицерин эффективен уже через 2-3 мин после приема. Время действия короткое (15 - 30 мин), поскольку препарат очень быстро и практически полностью метаболизируется в печени. Время полураспада составляет всего 2-4 мин. При приеме через рот нитроглицерин неэффективен или его эффект незначителен. После всасывания в желудочно-кишечном тракте нитроглицерин в первую очередь попадает в печень, где он немедленно превращается в биологически неактивные метаболиты (метаболизм «первого прохождения»). Нитроглицерин эффективен при сублингвальном, оромукозальном, внутривенном или чрескожном применении, потому что при этом он избегает метаболизма первого прохождения. Биологическая доступность нитроглицерина после сублингвального применения может сильно варьировать и в среднем умеренна вследствие неполной резорбции.

Из-за короткого времени действия применение нитроглицерина ограничено. В 30-х годах были разработаны препараты с более длительным периодом действия. В 1948 г. был синтезирован изосорбид динитрат. С тех пор этот препарат широко применяется при лечении стенокардии - не только для предотвращения, но и для купирования приступов. Изосорбид динитрат обладает, как и нитроглицерин, некоторыми качествами, которые ограничивают клиническое применение этого средства. «Резорбция изосорбида динитрата практически полная, но из-за значительного метаболизма первого прохождения биологическая доступность составляет в среднем лишь 25%, причем крайние значения

сильно варьирует. Время полураспада короткое (30 - 60 мин). Изосорбид динитрат расщепляется в печени с образованием таких важнейших метаболитов, как изосорбид-2- и изосорбид-5-мононитрат. Оба вещества фармакологически активны. После орального применения изосорбида динитрата уровень в плазме 5-мононитрата в 3 - 5 раз выше, чем 2-мононитрата. 5-Мононитрат также предлагается в качестве противостенокардического средства (генерическое название - изосорбид мононитрат).

В противоположность изосорбиду динитрату 5-мононитрат не подвергается метаболизму первого прохождения. Биологическая доступность после орального применения составляет почти 100% и варьирует незначительно. Время полураспада составляет 4 - 5 ч, т.е. значительно больше такового ранее названных нитратов. Метаболиты изосорбида мононитрата фармакологически неактивны.

Формы, применяемые при стенокардии

Для лечения острых приступов стенокардии и для поддерживающей терапии применяются различные формы (см. таблицу). Для лечения острых приступов стенокардии предпочтительно отдается нитроглицерину. Он быстро всасывается и дает эффект. Наиболее известной формой применения является сублингвальная таблетка. В последние годы все чаще применяется нитроглицерин в виде спрея. Спрей столь же эффективен, как и сублингвальная таблетка, и сохраняется в течение более длительного времени. Возможным вторым преимуществом спрея является более быстрая резорбция, которая к тому же в меньшей степени зависит от местных условий, таких как сухость во рту. Скорость действия, однако, различается незначительно.

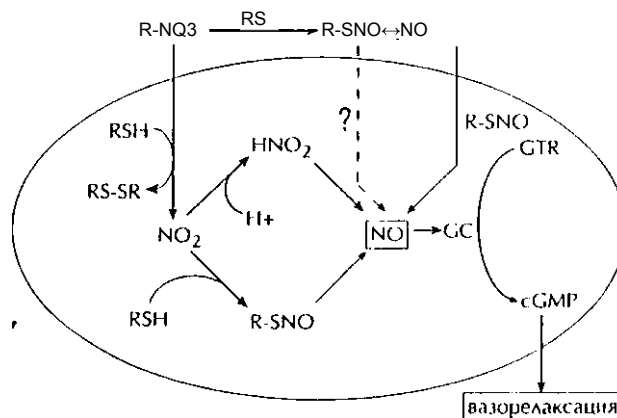
Изосорбид динитрат можно также использовать для купирования приступов стенокардии, хотя он действует не так быстро, как нитроглицерин. Длительность действия изосорбида динитрата больше, чем таковая нитроглицерина, поэтому изосорбид динитрат может также использоваться в качестве профилактического средства: таблетку растворяют под языком за несколько минут до напряжения. Средство также доступно в виде спрея.

Для поддерживающего лечения стенокардии доступны как обычные таблетки (без замедленного высвобождения), так и соединения с замедленным высвобождением (см. таблицу). Из-за короткого времени полураспада нитроглицерина, изосорбид динитрат и мононитрат необходимо применять 2-3 раза в день. Разработаны соединения с замедленным высвобождением, которые можно дозировать менее часто благодаря чему увеличивается верность лечению. Преимуществом препаратов с замедленным высвобождением является также меньшая вариабельность их содержания в плазме. Клиническая эффективность этих долго действующих препаратов в последние годы, однако, оспаривается из-за выработки толерантности.

Толерантность и явления рикошета

Толерантность и явления рикошета после воздействия нитроглицерина были описаны уже в 20-х годах. Работники оружейной промышленности (нитроглицерин входит в состав динамита) жаловались на головную боль в начале рабочей недели. Эти жалобы уменьшались в течение рабочей недели, но в выходные дни возникали с новой силой.

Толерантность. В основе развития толерантности к нитратам лежит комплексный механизм. Изначально его связывали с истощением запасов сероводородных групп. И действительно, толерантность можно преодолеть путем назначения соединений, содержащих сероводородную группу, таких как ацетилцистеин. В настоящее время выяснилось, что истощения сероводородных групп не происходит, однако уменьшается количество доступных сероводородных групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов в NO. Эти клеточные механизмы объясняют развитие толеран-



ности *in vitro*, которая возникает уже через несколько минут после добавления довольно высоких концентраций нитратов. Толерантность *in vivo* наблюдается лишь через несколько часов после применения нитратов при гораздо более низких концентрациях в плазме.

Схематическое отражение метаболизма органических нитратов в гладкомышечной клетке.

R-NQ3 - органический нитрат; R-SNO - нитрозотиол; RSH - редуцированный тиол; RS-SR - дисульфид; NO - монооксид азота; NO2 - диоксид азота; HNO2 - азотистая кислота; GC - гуанилатциклаза; GTF - гуанозинтрифосфат; cGMP - цГМФ. В гладкомышечной клетке экзогенные нитраты превращаются в диоксид азота (NO2) и затем в нитрозотиол (R-SNO), который служит посредником для образования NO. Благодаря NO образуется цГМФ, что ведет к расслаблению и вазодилатации.

Кроме того, при длительном применении нитратов происходит активация нейрогуморальных механизмов, таких как симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы. Этот физиологический антагонизм также приводит к уменьшению эффекта нитратов и, следовательно, расценивается как толерантность (или псевдотолерантность).

То, что частое применение нитратов может послужить поводом к возникновению толерантности, стало абсолютно ясным лишь тогда, когда стали широко применяться нитроглицериновые пластыри. Противостенокардический эффект этих пластырей по прошествии длительного времени исчезал. Большое исследование, организованное Администрацией по пищевым продуктам и лекарствам США, выявило, что постоянное (чрескожное) применение нитроглицерина в конечном итоге было не более эффективным, чем использование плацебо, даже в тех случаях, когда применялись высокие дозы. С этого момента рекомендуется прерывистое применение со свободным от нитратов интервалом 8 - 12 ч. Из-за того, что жалобы на стенокардию в большинстве случаев связаны с напряжением, рекомендуется этот свободный от нитратов интервал сочетать с ночным отдыхом.

Впоследствии стало ясно, что частое применение изосорбида динитрата и мононитрата также приводит к развитию толерантности, главным образом при применении препаратов с регулируемым высвобождением. Для этих средств также разработаны прерывистые схемы дозирования (см. таблицу). Толерантность не наблюдается после сублингвального применения нитроглицерина, если только он не используется очень часто в высоких дозировках.

Явления рикошета. Выработки толерантности к нитратам можно избежать благодаря свободному от нитратов интервалу, во время которого чувствительность сосудов к нитратам может восстановиться. Во время этого интервала описано увеличение частоты стенокардии (ночной), что наводит на мысль об эффекте рикошета. В других исследованиях также описан подобный феномен во время прерывистого применения нитроглицериновых пластырей. Проявления рикошета не наблюдаются на фоне постоянного лечения изо-

Схема дозирования нитратов для лечения стенокардии

Препарат	Способ применения	Замедленное высвобождение	Дозировка
Нитроглицерин	Оромукозально	Нет (таблетка/спрей)	При необходимости В 8, 12 и 17 ч 1 раз в день
	Перорально	Нет (капсула)	
	Чрезкожно	Да (пластырь)	
Изосорбид динитрат	Оромукозально	Нет (таблетка/спрей)	При необходимости В 8, 12 и 17 ч В 8 и 14 ч
	Перорально	Нет (таблетка)	
	Перорально	Да (таблетка)	
Изосорбид мононитрат	Перорально	Нет (таблетка)	В 8, 12 и 17 ч В 8 ч
	Перорально	Да (капсула)	

сорбидом мононитратом с замедленным высвобождением. Удовлетворительного объяснения этому пока не найдено. Проявления рикошета, по-видимому, менее значительны, если нитратный пластырь применяется в комбинации с бета-блокатором или антагонистом кальция.

Побочные явления нитратов

Важнейшие побочные воздействия нитратов, а именно головная боль и приливы, напрямую связаны с артериальным сосудорасширяющим действием. Также часто наблюдаются головокружение, гипотензия и рефлекторные тахикардии. Эти побочные явления связаны с величиной принятой дозы и уменьшаются в ходе лечения. Поскольку головная боль отмечается главным образом в первые 5-6 дней лечения, рекомендуется начинать лечение с низких доз.

Вывод

Действие. Механизм действия нитратов прост: все формы приводят к расширению сосудов. Клинический эффект этих препаратов зависит от большого числа факторов и, следовательно, трудно предсказуем. Все же имеются некоторые ориентиры, которыми можно руководствоваться при выборе

препарата для лечения стенокардии. В первую очередь должны быть установлены показания: купирование приступов стенокардии или профилактика стенокардии. При купировании приступов стенокардии предпочтение все еще отдается нитроглицерину сублингвально (таблетка или спрей). Толерантность при этом не играет никакой роли. По этим же показаниям также зарегистрирован изосорбид-динитрат. Действие этого препарата проявляется позднее, но продолжается дольше. Следовательно, сублингвальное применение показано преимущественно для купирования или предотвращения более длительных приступов.

Поддерживающее лечение. Для поддерживающего лечения стенокардии имеются как обычные формы изосорбида динитрата и мононитрата, так и формы с замедленным высвобождением нитроглицерина, изосорбида динитрат и мононитрата. Недостатками обычных форм по сравнению с формами с замедленным высвобождением являются необходимость частого приема и большая вариабельность содержания в плазме, из-за чего побочные действия, такие как головная боль, могут быть более выраженными. Эти побочные действия, по-видимому, возникают главным образом в начале лечения; в любом случае рекомендуется начинать лечение с относительно низких дозировок.

Толерантность и рикошет. При использовании как обычных форм, так и форм с замедленным высвобождением может возникнуть толерантность. Чтобы избежать этого, рекомендуется прерывистое применение, обеспечивающее наличие свободного от нитратов интервала. Это означает, что невозможно достичь эффективности на протяжении 24 ч. Клиническую значимость возможных проявлений рикошета во время свободного от нитратов интервала еще предстоит оценить.