

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО,
И.В. ЖИРОВ
МГМСУ, Москва

Место внутривенных нитратов в современной кардиологии

В 1879 г. W.Murrell сообщил о возможности купирования приступа стенокардии приемом нитроглицерина. С этого времени началось интенсивное использование нитратов в клинике внутренних болезней. До момента появления бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов они являлись единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога.

Появление внутривенных форм нитратов позволило занять им лидирующие позиции не только в плановой, но и в неотложной кардиологии. В настоящее время в формах для внутривенного введения выпускаются нитроглицерин (например, Перлингнит, «Шварц Фарма АГ») и изосорбида динитрат (например, Изокет, «Шварц Фарма АГ»).

Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах и снижается преднагрузка на сердце, снижается диастолическое давление, степень механического стресса на стенки желудочков и умень-

шается потребность миокарда в кислороде.

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

Применение нитратов в терапии нестабильной стенокардии ассоциировано с выраженным антиангинальным действием. Mikolich et al. сообщили о полном купировании болевого синдрома у 89% пациентов с нестабильной стенокардией уже при применении стартовой дозы нитроглицерина (5-10 мкг/мин), при дальнейшем ее увеличении болевая симптоматика полностью редуцировалась у 98% больных (1). При этом клинически значимые побочные эффекты (гипотензия) развивались только у 1% пациентов (1). Схожие результаты получены и другими авторами (2-5). Во всех случаях инфузия нитратов эффективно купировала болевой синдром, скорость инфузии варьировала от 5 мкг/мин до 200 мкг/мин. Побочные эффекты, не связанные с гипотензией – головная боль, тошнота, рвота возникали крайне редко.

В случае длительности инфузии более 24 часов обычно развивается толерантность к нитратам. Алго-

ритм действия при развитии толерантности к нитратам приведен в таблице 1.

Имеются данные о том, что инфузия изосорбида динитрата при нестабильной стенокардии позволяет в той или иной степени избежать неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при терапии нитроглицерином (5, 7).

Таким образом, при нестабильной стенокардии назначение внутривенных нитратов способствует полному купированию болевого синдрома в максимально ранние сроки, что ведет к значимому улучшению клинического состояния пациента (8, 9).

Внутривенное введение нитратов также позволяет улучшить долговременные исходы. В рандомизированном сравнительном исследовании внутривенного введения дилтиазема и нитроглицерина при нестабильной стенокардии показано, что в течение года после непрерывной 48 часовой инфузии частота сердечно-сосудистых событий после применения нитроглицерина у пациентов из группы высокого риска достоверно снижается в обеих группах (10).

Интересные данные были получены Doucet et al при сравнении эффективности внутривенного введения нитроглицерина и гепарина у пациентов с нестабильной стенокардией вследствие рестеноза после коронарной ангиопластики. Авторы рандомизировали 200 пациентов, госпитализированных в течение 6 месяцев после проведенной ангиопластики (без уста-

При купировании острой сердечной недостаточности нитратами следует помнить об их U-образном действии. При использовании субмаксимальных доз они неэффективны, а высокие дозы также не способны купировать клиническую симптоматику. Инфузию нитроглицерина следует проводить с минимальной скоростью 20 мкг/мин, при необходимости повышая дозу до 200 мкг/мин. Стартовая доза изосорбида динитрата составляет 1 мг/час, при необходимости титруется до 10 мг/час.

новки стентов) на двойную слепую терапию (внутривенная инфузия) нитроглицерином, гепарином, их комбинацией и плацебо общей продолжительностью 63630 часов. Рецидивы ангинозных приступов развились у 75% пациентов в группах плацебо и гепарина, по сравнению с 42,6% пациентов в группе нитроглицерина и 41,7% в группе комбинированной терапии нитроглицерин плюс гепарин ($P < 0,003$). Рефрактерный болевой синдром, требующий проведения ангиографии отмечался в 22,9%, 29,2%, 4,3%, 4,2% случаев соответственно ($P < 0,002$). Отношение шансов для купирования болевого синдрома составило 0,24 (95% доверительный интервал, 0,13-0,45, $P = 0,0001$) для нитроглицерина по сравнению с его отсутствием и 0,98 (95% ДИ, 0,55-1,73, $P = NS$) для гепарина по сравнению с его отсутствием.

Считается необходимым назначать внутривенные формы нитратов в случае, если при трехкратном использовании сублингвальных форм не произошло полного купирования болевого синдрома. Вместе с тем, в специализированных отделениях рекомендуется сразу начинать внутривенную инфузию (в случае отсутствия противопоказаний к использованию препаратов данной группы) (12, 13).

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА (ОИМ)

В 1988 г. Yusuf et al. Провел мета-анализ рандомизированных исследований по использованию внутривенных форм нитратов при остром инфаркте миокарда (на материале более чем 2000 пациентов) (14). Выявлено, что при данной форме терапии летальность в первую неделю после ОИМ уменьшается на 35%. Расхождение кривых выживаемости продолжалось вплоть до 7 месяцев, а после этого срока различия являлись недостоверными. При этом благотворное влияние на краткосрочный и среднесрочный прогноз было выше у пациентов, перенесших ОИМ передней локализации. Следовательно внутривенное введение нитратов в острой фазе ОИМ пациентам не получав-

шим тромболитической терапии обладает благоприятным действием не только на внутрибольничную смертность, но и на среднесрочные параметры.

Мета-анализ рандомизированных исследований по применению нитратов при ОИМ в «эру» тромболитической терапии был проведен в 1996 г. Hennekens et al. В него было включено 22 исследования: 11 небольших с использованием внутривенных форм, 9 небольших с использованием пероральных форм и итоги многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследований ISIS-4 и GISSI-3.

В исследование ISIS-4 было включено 58050 человек, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики. Пациентам назначали пероральную форму изосорбида мононитрата с контролируемым высвобождением (начальная доза 30 мг, последующее титрование до 60 мг однократно в сутки) или плацебо в течение четырех недель. Выявлено уменьшение смертности на 35 день на 3% (статистически недостоверно) (15). Терапия пероральными нитратами позволяла снизить интенсивность болевого синдрома, не влияла на частоту развития кардиогенного шока, ассоциировалась с головной болью и гипотензией, требовавших прекращения терапии нитратами.

В исследование GISSI-3 (16) было включено 19394 человек, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики. Пациенты получали или внутривенную инфузию нитроглицерина (начальная доза 5 мкг/мин, титрование проводили до тех пор, пока систоли-

ческое артериальное давление не уменьшалось на 10%) в течение 24 часов, а затем переходили на использование его чрескожных форм (10 мг/сут.) или им назначалась обычная стандартная терапия.

В группе нитратов выявлено уменьшение общей смертности на 6% (статистически недостоверное), снижение частоты постинфарктной стенокардии ($P < 0,033$) и кардиогенного шока ($P < 0,009$). Следует отметить, что в исследовании GISSI-3 нитраты применялись у 57,1% участников, рандомизированных в другую группу. Авторы считают, что этот факт повлиял на достоверность полученных результатов

При нестабильной стенокардии назначение внутривенных нитратов способствует полному купированию болевого синдрома в максимально ранние сроки, что ведет к значимому улучшению клинического состояния пациента.

(14, 17). При общем анализе всех исследований, посвященным применению нитратов при ОИМ без их разделения на внутривенные и оральные формы выявлено уменьшение 30-дневной смертности в группе нитратов на 5,5% (всего 81908 пациентов, относительный риск смерти 0,94, 95% ДИ 0,90-0,99, $p = 0,03$, уровень доказательности В) (14, 15). Известны данные о том, что только внутривенное введение нитратов в острую фазу инфаркта миокарда уменьшает размер инфарктной зоны и улучшает функцию левого желудочка (18-20). Это может быть связано, в том числе и

Таблица 1. Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии (6)

1. Способы устранения	– повышение скорости инфузии (проводить периодическое повышение скорости инфузии и/или дозы нитрата, требуется тщательный мониторинг параметров гемодинамики), – назначение препарата, потенцирующего действие нитратов: а) донаторы сульфгидрильных групп – метионин, альфа-липоевая кислота; б) ингибиторы АПФ.
2. Ошибки	– немедленное прекращение инфузии (особенно нитроглицерина) ведет к развитию так называемого «синдрома отмены» (появление ангинозных болей, в тяжелых случаях развитие острого инфаркта миокарда).

Таблица 2. Противопоказания к назначению нитратов при ОИМ (30)

1.	Систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст. или его снижение более чем на 30 мм рт. ст. от исходного.
2.	Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин) или тахикардия (ЧСС более 100 уд/мин).
3.	Подозрение или четкие доказательства инфаркта правого желудочка.
4.	Предшествующий (в течение 24 часов, для тадалафила – 48 часов) прием ингибиторов фосфодиэстеразы.

с их положительным влиянием на реологию крови (21). Для изучения гемодилюционного эффекта внутривенной формы нитроглицерина изучали 70 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Инфузию нитроглицерина в дозе 1-5 мкг/мин в течение 24 часов проводили 51 больному, 19 человек составили группу контроля. В группе нитратов через 24 часа содержание гемоглобина, гематокрита, сывороточного альбумина и непрямые показатели гемодилюции были достоверно ниже, чем в группе контроля. Заключают, что внутривенные формы нитроглицерина благотворно влияют на реологические свойства крови, что наряду со снижением преднагрузки и потребности миокарда в кислороде усиливает их протективное действие в отношении острой ишемии миокарда. Благоприятное действие на размер зоны инфаркта описано также для внутривенной формы изосорбида динитрата (20).

Внутривенные формы нитратов являются единственными антиангинальными препаратами в арсенале специалиста в случае развития ОИМ на фоне потребления кокаина. Как известно, использование в данном случае бета-адреноблокаторов категорически воспрещается из-за избыточной стимуляции альфа-адренорецепторов и дальнейшего усугубления клинической ситуации (22). У данной категории больных внутривенная инфузия нитроглицерина (23) или изосорбида динитрата (24) позволяет полностью купиро-

вать ангинозные боли и предотвращает развитие осложнений ОИМ. Следует также отметить, что большинство работ проводилось у пациентов с повышенным центральным венозным давлением и стабильными параметрами гемодинамики.

Внутривенное введение нитратов с успехом применяется при осложненном инфаркте миокарда. Бюлсное введение нитроглицерина при отеке легких на фоне ОИМ позволяет не только купировать симптоматику острой сердечной недостаточности, но и благоприятно влияет на дальнейшее течение заболевания (25). В ряде случаев обоснованным является использование внутривенных форм нитратов и при кардиогенном шоке (26, 27), хотя рандомизированных работ по этому вопросу не проводилось. Нитроглицерин имеет преимущество перед другими вазодилататорами, так как он не вызывает синдрома коронарного «обкрадывания» (19). Особое значение имеет нитроглицерин при кардиогенном шоке на фоне острой митральной регургитации²⁷. Особое внимание при этом необходимо уделять мониторингу гемодинамических параметров.

Выбор нитратов для инфузионной терапии при ОИМ происходит следующим образом. Нитроглицерин оказывает быстрое и непродолжительное действие, им легко управлять. Следовательно, он обладает преимуществом у больных с нестабильной гемодинамикой. Быстро наступающий антиангинальный и гемодинамический эффекты позво-

ляют рекомендовать его также при наличии левожелудочковой недостаточности. Ограничивает возможности его применения быстро развивающаяся толерантность (таблица 1). Во всех других случаях, а преимущество отдается изосорбиду динитрату (14, 28, 29).

Внутривенная инфузия нитратов показана всем пациентам с ОИМ при наличии ишемии миокарда, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Инфузию нитроглицерина осуществляют с начальной скоростью 5-10 мкг/мин. При хорошей переносимости и клинической необходимости дозу титруют на 5-15 мкг/мин до купирования имеющейся клинической симптоматики или уменьшении среднего артериального давления на 10%. При этом систолическое артериальное давление может снизиться не более чем на 30 мм рт. ст. от исходных значений.

Начальная скорость изосорбида динитрата составляет 25 мкг/мин. Ее титруют по параметрам, приведенным выше, с шагом 25 мкг/мин. Следует помнить, что при дозе, как нитроглицерина, так и изосорбида динитрата выше 200 мкг/мин, дальнейшее их использование нецелесообразно, так как в данном случае можно говорить об имеющейся резистентности к нитратам.

При рецидивирующей ишемии миокарда возможно повторное проведение инфузии нитратов по тем же схемам. Однако при этом почти всегда необходимо использовать более высокую дозировку из-за развития толерантности.

В таблице 2 приведены противопоказания к назначению нитратов при ОИМ.

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В настоящее время в нескольких рандомизированных исследований доказана эффективность внутривенного введения нитратов совместно с фуросемидом. При этом показано, что титрование нитратов до максимально переносимых доз и низкие дозы фуросемида являются более предпочтительным способом лечения острой сердечной недостаточности по сравнению с

Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах и снижается преднагрузка на сердце, снижается диастолическое давление, степень механического стресса на стенки желудочков и уменьшается потребность миокарда в кислороде.



SCHWARZ
PHARMA



 *Сердце под защитой*

SCHWARZ PHARMA AG
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2,
Бизнес-центр "Конкорд" этаж 5,
Тел. +7 495 933 0282 Факс +7 495 933 0283
www.schwarzpharma.ru
www.medi.ru

Внутривенные формы нитроглицерина с успехом используются для поддержания нормального функционирования сердца у пациентов, ждущих кардиотрансплантации, для предотвращения реперфузионных повреждений после пересадки сердца и легких, а также для профилактики стресс-индуцированных аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

высокими дозами фуросемида и низкими – нитратов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) (31).

В одной из этих рандомизированных работ продемонстрирована возможность более эффективного купирования тяжелого отека легких внутривенной инфузией изосорбида динитрата по сравнению с использованием фуросемида (32). Эффективным является купирование отека легких внутривенным введением нитроглицерина (33, 34).

При купировании острой сердечной недостаточности нитратами следует помнить об их U-образном действии. При использовании субмаксимальных доз они неэффективны, а высокие дозы также не способны купировать клиническую симптоматику (31). Инфузию нитроглицерина на следует проводить с минимальной скоростью 20 мкг/мин, при необходимости повышая дозу до 200 мкг/мин. Стартовая доза изосорбида динитрата составляет 1 мг/час, при необходимости титруется до 10 мг/час.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ

Внутривенные формы нитратов незаменимы при осложненных ги-

пертонических кризах при наличии дисфункции левого желудочка или ишемии миокарда. Показано, что при этих состояниях нитроглицерин не уступает по эффективности натрия нитропруссиду (35). Вследствие своего преимущественного венодилатирующего действия нитраты не могут рассматриваться как средства первой линии для купирования гипертонического криза, однако при поражении органов-мишеней, в частности сердца, их значение трудно переоценить (36).

ДРУГИЕ ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ НИТРАТОВ

У пациентов после аортокоронарного шунтирования внутривенное введение нитратов способствует уменьшению спазма коронарных сосудов (37). Внутривенные формы нитроглицерина с успехом используются для поддержания нормального функционирования сердца у пациентов, ждущих кардиотрансплантации (38), для предотвращения реперфузионных повреждений после пересадки сердца и легких (39), а также для профилактики стресс-

индуцированных аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца (40).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВНУТРИВЕННЫХ ФОРМ НИТРАТОВ

Ранее в литературе можно было встретить указания на то, что при сочетанном использовании нитратов и гепарина снижается эффективность последнего. Специально проведенные исследования показали, что для используемых в неотложной кардиологии доз нитратов их взаимодействия с гепарином являются клинически не значимыми (41, 42).

Значительное количество внутривенных форм нитратов являются спиртовыми растворами, при этом объемная и весовая доля этилового спирта в некоторых из них может превышать 80-90%. Для улучшения профиля безопасности и переносимости следует применять водные растворы: нитроглицерина (Перлингит, «Шварц Фарма АГ») и изосорбида динитрата (Изокет, «Шварц Фарма, АГ»). Для повышения эффективности необходимо использовать системы для внутривенного введения, изготовленные только из полиэтилена и полипропилена.

Внутривенные формы нитратов являются высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами, широко применяемыми в неотложной кардиологии. Невысокая стоимость, простота использования делают препараты данной группы еще более привлекательными и выгодными.

Список литературы:

- Mikolich J., Nicoloff N., Robinson P. et al. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. *Chest* 1980; 77:375.
- Leinbach R. Gold H. Intermittent and continuous nitroglycerin infusion for control of myocardial ischemia. *Circulation* 1977; 56: 194-197.
- Dauwe F., Affaki G., Waters D. et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. *Am J Cardiol* 1979; 43: 416-420.
- Gobel E., Hautvast R., van Gilst W et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346:1653-57.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
- Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur. Heart J.*, March 1991; 12: 405-411.
- Староверов И.И. Нитраты при остром коронарном синдроме. *Кардиология* 2005. №10. – С. 82-84.
- Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC scientific statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93.
- Göbel E., van Gilst W., de Kam P. et al. Long-term follow-up after early intervention with intravenous diltiazem or intravenous nitroglycerin for unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1998; 19: 1208-1213.
- Doucet S., Malekianpour, M., Theroux P. et al. Randomized Trial Comparing Intravenous Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis After Coronary Artery Angioplasty. *Circulation*. 2000;101:955-961.
- Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation*. 1983;67:276-282.
- Kaplan K, Davison R, Parker M, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol*. 1983;51:694-698.
- Hennekens C., Albert C., Godfried S. et al. Adjunctive Drug Therapy of Acute Myocardial Infarction - Evidence from Clinical Trials. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 335(22): 1660-1668.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1995;345:669-685.

Полный список литературы в редакции

- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute