

## КОНСУЛЬТАНТ

# НІТРАТИ: І НАДАЛІ ВАЖЛИВА ЗБРОЯ ПРОТИ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЯ

## Скорочений виклад

R. A. Krasuski, A. Wang  
Emergency Medicine 2000 (Nov.): 56-65

Нітрогліцерин має довгу і різноманітну історію не лише як потужний вибуховий засіб, а й як один з перших виготовлених людиною фармацевтичних середників. Нітрогліцерин було створено в лабораторії італійського хіміка Собреро в 1846 році. Пізніше цей препарат застосовували для лікування різноманітних захворювань людини, проте його ефективність як антиангінального засобу було встановлено лише в 1879 році, коли Вільям Мурель з'ясував, що нітрогліцерин полегшує біль, викликаний стенокардією. Незважаючи на швидкий розвиток фармацевтичної індустрії і появу кількох нових класів препаратів, нітрогліцерин і надалі залишається важливим препаратом для лікування серцевих захворювань. У цій статті ми розглянемо властивості і клінічне застосування нітратів, а також обговоримо наявні нині лікарські форми в межах цього класу препаратів.

### Механізм дії

Нітрати індукують як венозну, так і артеріальну дилатацію через вплив на гладком'язові клітини. Потрапивши в ці клітини, нітрати перетворюються в іони нітритів, а після цього в оксид азоту. Оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, який збільшує продукцію циклічного гуанозинмонофосфату, врешті-решт призводять до фосфорилування легкого ланцюга міозину і релаксації гладком'язових клітин. Остаточний результат — зниження тонуусу судин і збільшення їх просвіту.

У нижчих дозах нітрогліцерин впливає переважно на більші вени, наслідком чого є депонування крові у венах і зменшення переднавантаження. Унаслідок цього ударний об'єм і навантаження на серце знижуються, а це зменшує потребу міокарда в кисні і послаблює стенокардію. Організм компенсує ці ефекти шляхом активації симпатичної нервової системи, внаслідок чого зростає частота серцевих скорочень, і це може нівелювати деякі позитивні ефекти терапії нітратами. У вищих дозах нітрогліцерин також впливає на гладком'язовий тонус артеріол, викликаючи суттєве зниження системного артеріального тиску.

Нітрати можуть також поліпшувати кровоплин до колатеральних каналів у коронарному руслі, наслідком чого є ліпший кровоплин до ішемізованих ділянок серця. Деякі автори зробили припущення, що нітрогліцерин має прямий вазодилатуючий ефект на коронарні артерії, але малоімовірно, щоб цей ефект був основним механізмом їх дії.

### Дуже короткий час півіснування

Фармакокінетика наявних форм нітратів може відрізнитись (див. таблицю 1), але нітрогліцерин переважно має дуже короткий період півіснування в циркуляції

**Таблиця 1.**  
**Фармакокінетичні властивості наявних форм нітратів**

<b>Нітрат (форма)</b>	<b>Форма препарату</b>	<b>Інтервал дозувань</b>	<b>Початок дії (хв.)</b>	<b>Тривалість ефекту</b>
Нітрогліцерин	Розчин для внутрішньовенного введення	Постійно крапельно	1-2	3-5 хв.
	Сублінгвальні таблетки 0.15, 0.3, 0.4, 0.6 мг	Кожні 5 хвилин, до трьох доз за 15 хвилин	1-3	30-60 хв.
	Транслінгвальний спрей	1 або 2 впорскування кожні 5 хвилин; максимум 3 впорскування за 15 хвилин	2	30-60 хв.
	Пероральні таблетки 1, 2, 3 мг	Кожні 3-5 годин	1-2	3-5 годин
	Пероральні таблетки із сповільненим вивільненням препарату 2.6, 6.5, 9.0, 13.0 мг	2-4/день	20-45	3-8 годин
	Мазь 2%	Кожні 8 годин	30-60	2-12 год
	Трансдермальний пластир 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8 мг/год.	1 раз у день	30-60	До 24 год.
Ізосорбід динітрат	Сублінгвальні таблетки і таблетки для розжовування 5 мг	Залежно від показань; переважно кожні 2-3 години	2-5	1-3 год.
	Оральні таблетки 5, 10, 20, 30, 40 мг	Кожні 6 годин	20-40	4-6 год.
	Капсули і таблетки зі сповільненим вивільненням препарату	Кожні 8-12 год.	30-60	6-8 год.
Ізосорбід мононітрат	Оральні таблетки 30, 60, 120 мг	1 раз у день	30-60	Немає даних

— лише від однієї до чотирьох хвилин. Він метаболізується у печінці ферментом нітратредуктазою, і деякі метаболіти препарату залишаються клінічно активними, подовжуючи його ефект. Якщо препарат призначати сублінгвально або трансдермально, то він потрапляє до кінцевих органів, не пройшовши спершу шлях метаболізму в печінці (уникаючи таким чином метаболізму першого проходження). Однак якщо оральні форми нітратів приймати у більших дозах, то вони можуть наситити запас нітратредуктази в печінці, наслідком чого є вища системна концентрація неметаболізованого препарату.

Сублінгвальні форми нітратів забезпечують швидкий початок дії без необхідності внутрішньовенного введення і дають змогу уникнути метаболізму першого проходження. Вони залишаються методом вибору лікування гострого приступу стенокардії. Оскільки ці препарати можуть погіршити симптоми гіпертрофічної кардіоміопатії, їх не можна призначати пацієнтам з цим захворюванням, а також їх треба дуже обережно призначати хворим з аортальним стенозом. Усіх пацієнтів треба інформувати про потенційні побічні ефекти, у тому числі біль голови і гіпотензію. Пацієнтам також треба порадити сидати або приймати горизонтальне положення, вперше застосовуючи сублінгвальний нітрогліцерин.

Оскільки нітрогліцерин є дуже нестійким, його треба захищати від світла і вологи. Пацієнти повинні досить часто змінювати пляшечку з препаратом, яка вже була відкритою, навіть якщо медикамент залишився (кожні 2–3 тижні). *Коли таблетку кладуть під язик, повинно виникати відчуття печіння або поколювання; його відсутність може означати, що нітрат уже не є метаболічно активним і його треба замінити.* Стенокардія, яку не вдається повністю усунути трьома послідовними дозами нітрогліцерину, може вказувати на нестабільну стенокардію чи гострий інфаркт міокарда.

Недавно стали доступними форми нітрогліцерину у вигляді спрею, але така форма є значно дорожчою і це є недоліком для його рутинного застосування. Пацієнтів, які застосовують спрей, треба проінструктувати, щоб вони не струшували флакончик перед застосуванням (як це переважно роблять з легневими інгаляторами) і скеровували спрей на язик, а не в напрямі дихальних шляхів.

### Мазі і пластирі

Місцеве застосування нітратів також дає змогу уникнути метаболізму першого проходження в печінці. Двома наявними формами є мазі і пластирі. Оскільки для початку дії треба мінімум 30 хвилин, таку форму нітратів не можна призначати пацієнтам з гострим приступом стенокардії. Мазі недорогі, але вони забруднюють одяг, крім того, їх важко застосовувати пацієнтам з розладами зору. Щоб видалити нітрогліцеринову мазь зі шкіри, треба застосовувати ватку зі спиртом; це дає змогу інактивувати медикамент. Намагання усунути медикамент без спирту може сприяти розмазуванню його на більшій ділянці шкіри, посиливши таким чином абсорбцію і спровокувавши епізод гіпотензії. Нітрогліцеринові пластирі забезпечують зручність застосування один раз на день, але треба дотримуватись принципу вільних протягом доби від нітратів інтервалів. Як і при застосуванні інших форм нітратів, дотримання таких інтервалів є дуже важливим для запобігання розвитку до них толерантності. На жаль, нітрогліцеринові пластирі є одним з найдорожчих видів терапії нітратами. У госпіталізованих пацієнтів місцеві форми нітратів треба застосовувати на тих ділянках тіла, де не будуть у разі потреби накладатись електроди дефібрилятора (недотримання цього застереження може викликати опік пацієнта або пошкодження дефібрилятора).

### Інші форми

Оскільки форми орального нітрогліцерину зі сповільненим вивільненням препарату є дорогими, частіше застосовують оральні форми ізосорбіду динітрату та ізосорбіду моонітрату. Як і трансдермальні форми нітрогліцерину, ці засоби застосовують для довготривалої терапії, а не для лікування гострих приступів стенокардії (початок дії переважно розвивається через 20 хвилин і більше). Ізосорбіду динітрат треба призначати принаймні двічі на день, тоді як ізосорбіду моонітрат (метаболіт динітрату, який має подовжений клінічний ефект) можна призначати лише один раз на день. Однак ізосорбіду моонітрат суттєво дорожчий, ніж ізосорбіду динітрат.

Внутрішньовенне введення нітрогліцерину застосовують в умовах стаціонару, де важливим є обережне титрування до досягнення бажаного клінічного ефекту. При виникненні гіпотензії введення препарату можна відразу припинити. Однак форма нітрогліцерину для внутрішньовенного введення є найдорожчим видом терапії нітратами. Оскільки нітрогліцерин зв'язується зі звичайними внутрішньовенними трубками, треба застосовувати спеціальні трубки. Також важливо пам'ятати, що деякі розчини нітрогліцерину містять алкоголь і після довготривалої інфузії може виникнути алкогольна інтоксикація. Призначення нітрогліциринової мазі за 30 хвилин до припинення внутрішньовенного введення нітрогліцерину допомагає перейти на місцеве призначення нітратів і прискорює переведення хворого з палати інтенсивної терапії.

### Толерантність до нітратів

Толерантність до ефектів нітратів уперше виявили серед робітників, які брали участь у виробництві динаміту та ізосорбіду динітрату — у них виникали сильні болі голови при поверненні на роботу після вікендів чи відпусток.

Ранні дослідження толерантності серед пацієнтів, які отримували оральні чи місцеві форми нітратів, викликали суперечливі результати, але недавні дослідження *in vivo* і *in vitro* засвідчили, що тривале призначення нітратів суттєво послаблює їх клінічні ефекти. Ефект толерантності залежить як від дози, так і тривалості лікування.

Було запропоновано кілька різних механізмів виникнення толерантності. Найпопулярнішою теорією, яка базується на моделі *in vitro*, є теорія виснаження сульфгідрильних груп, які необхідні для викликання вазорелаксації на рівні гладком'язових клітин. Цю теорію підтримують результати кількох невеликих досліджень, в яких толерантності вдалося запобігти супутнім призначенням таких середників, як метіонін, N-ацетилцистеїн та інгібітор АПФ каптоприл, які є донаторами сульфгідрильних груп. Інші дослідження цього не підтвердили і викликали сумніви в описаній теорії. Механізм толерантності, найімовірніше, залучає кілька факторів, у тому числі компенсаторну фізіологічну реакцію на біохімічні зміни, викликані нітратами, і подальшу модуляцію клітинних рецепторів.

Нинішнє розуміння природи виникнення толерантності до нітратів зумовило появу рекомендації, щоб будь-який режим лікування нітратами включав вільний від нітратів період принаймні 8—12 годин на добу для запобігання виникненню толерантності. Нині не рекомендують призначати одночасно з нітратами інші препарати, щоб запобігти виникненню толерантності.

### Побічні ефекти

Системні ефекти вазодилатації не обмежуються лише серцево-судинною системою. Тому лікарі повинні бути пильними, щоб знизити ризик гіпотензії, особливо в літніх пацієнтів і при наявності обезводнення. Компенсаторні меха-

нізми в таких ситуаціях можуть викликати тахікардію й індукувати ішемію міокарда.

Ефекти на рівні центральної нервової системи трапляються нерідко, до них сюди належить біль голови, який може бути досить сильним і постійним у 50% пацієнтів. Іншими ефектами є неспокій, безсоння, нічні марення тощо. Нітрати можуть підвищувати внутрішньоочний тиск, тому їх треба обережно призначати пацієнтам з глаукомою.

Незважаючи на застереження з приводу потенціалу нітратів під час їх метаболізму продукувати метгемоглобін, загальноприйняте призначення нітратів рідко підвищує рівні метгемоглобіну до клінічно значущих. Однак пацієнти з генетичними аномаліями гемоглобіну мають вищий ризик виникнення метгемоглобінемії навіть після отримання низьких доз нітратів, тому за ними треба уважно стежити.

Іншими рідкісними побічними реакціями на нітрати є шлунково-кишкові симптоми, а саме діарея і нудота, артралгія і шкірні реакції. Хоча контактний дерматит при черезшкірному застосуванні нітратів іноді трапляється, самі по собі нітрати рідко викликають алергічні шкірні реакції.

### Клінічне застосування

Нітрогліцерин і надалі залишається тим препаратом, який найчастіше застосовують при лікуванні гострого і хронічного ішемічного болю у грудній клітці. У клініці цей препарат застосовують для лікування стенокардії, гострого інфаркту міокарда, гіпертонічних кризів і застійної серцевої недостатності. Призначаючи нітрати, важливо розуміти завдання терапії і фармакологічні профілі різних форм цих препаратів.

Для усунення дискомфорту, який виникає при гострому приступі стенокардії, віддають перевагу сублінгвальним чи транслінгвальним формам нітратів, які забезпечують найшвидшу доставку препарату до кінцевих органів. Сублінгвальні і транслінгвальні нітрати можна також призначати з профілактичною метою.

Для пацієнтів зі стабільною стенокардією, у яких дискомфорт у грудній клітці провокується навантаженням чи зусиллям, доза препарату, взята за 5—10 хвилин перед початком активності, може підвищити толерантність до навантаження і полегшити симптоми. Таким пацієнтам для постійного прийому треба призначити аспірин і бета-блокатор (якщо немає специфічних протипоказань).

Для лікування хронічної стенокардії є кілька форм нітратів, хоча переважно для цього застосовують оральні і черезшкірні форми. Якщо для конкретного пацієнта найважливішим критерієм є зручність і піддатливість до лікування, тоді призначають оральну форму нітрату для одноразового прийому, наприклад ізосорбїду мононітрат або нітрогліцериновий пластир. Якщо важливо здешевити лікування, тоді застосовують таку оральну форму нітратів, як ізосорбїду динітрат. Хоча його переважно призначають тричі на день, ми досягли добрих результатів, призначаючи його двічі на день.

### Вільний від нітратів інтервал

Як ми вже сказали, при застосуванні будь-яких форм нітратів режим лікування повинен включати вільний від нітратів інтервал тривалістю 8—12 годин. Оскільки препарат переважно призначають вранці, вільний від нітратів період припадає на ніч. Однак епідеміологічні дослідження засвідчили, що інфаркт міокарда найчастіше виникає з 5 до 7 години ранку, — у час, коли ефект від нітратів є найслабшим. Тому з патофізіологічної точки зору вільний від нітратів період найліпше було б перенести на післяобідній і вечірній час. Для цього нітроглі-

церинові пластири треба призначати перед сном і видаляти близько 14:00, залежно від того, коли пацієнт лягає спати. Оральні форми нітратів з довгою і проміжною тривалістю дії також можна приймати перед сном. Пацієнти, які приймають оральні нітрати з проміжною тривалістю дії (іzosорбiду динiтрат), повинні також застосовувати додаткову дозу вранці, після пробудження.

Пацієнтам, яких госпіталізували з приводу того, що змінився характер приступів стенокардії, можна призначати черезшкірні або внутрішньовенні форми нітратів. Внутрішньовенні нітрати мають ту перевагу, що їх можна швидко титрувати, але вони досить дорогі. У більшості шпиталів також є вимога, щоб пацієнти, які отримують внутрішньовенні нітрати, перебували в палаті інтенсивної терапії.

Прийнятною альтернативою є нітроглицеринова мазь, яку призначають тричотири рази на день, але при цьому треба уважно стежити за параметрами системного артеріального тиску. Для того, щоб призначити адекватні дози нітратів, не викликаючи надмірної гіпотензії, застосовують змінну шкалу (див. таблицю 2). Коли стан пацієнта вдалося стабілізувати, йому можна безпечно відновити терапію нітратами в амбулаторних умовах.

Таблиця 2.

Змінна шкала для застосування нітроглицеринової мазі

—ЛТЬУО МЛИ і“ (ПП Ъ. ТЬ.	К ОёН Тъё П·Б (ТП)
< 100	—ЛЪВ□ЪЛ
100120	1,2
121140	2,5
141160	5
161180	7,5
> 180	10

Для пацієнтів з гострим ІМ терапія нітратами може бути корисним доповненням для полегшення болю, крім того вона може обмежити розмір інфаркту. Однак дотепер тривають дебати, чи лікування нітратами також знижує ризик смерті таких пацієнтів. Ранні дослідження, які проводили ще до широкого застосування методів реперфузії, засвідчили, що смертність пацієнтів, які отримують внутрішньовенні нітрати, зменшувалась на 35%, а тих, хто отримував пероральний нітроглицерин, — на 20%.

Недавні великі, рандомізовані дослідження виявили невелике статистично незначуще зменшення короткотермінової смертності серед пацієнтів, які отримували нітрати під час гострого ІМ. Однак результати цих досліджень складно оцінювати тому, що пацієнти з контрольної групи також досить часто застосовували нітрати. Попри те вважають, що терапія нітратами при гострому ІМ дає невелику користь щодо виживання, — вдається врятувати приблизно 4 життя на 1000 лікованих пацієнтів. При гострому ІМ віддають перевагу внутрішньовенним нітратам, які починають швидко діяти і які легко титрувати, особливо в перші 24 години, коли АТ є нестабільним. Як тільки пацієнт стає клінічно стабільним, переходять на лікування нітроглицериновою маззю.

Внутрішньовенні та черезшкірні форми нітратів можна також застосовувати для лікування гіпертонічних кризів. Проте є деякі негативні сторони такого лікування. Дози, необхідні для зниження системного АТ, досить високі, тому часто викликають біль голови та інші побічні ефекти, а також є висока ймовірність, що хворий їх погано переноситиме. Крім того, толерантність до нітратів може зменшити клінічний ефект протягом певного часу. І насамкінець, наслідком терапії нітратами може стати рефлекторна тахікардія, яка має потенційно шкідливі серцево-судинні ефекти. Тому нітрати ніколи не можна застосовувати у вигляді монотерапії для лікування гіпертонічного кризу.

Терапія нітратами є корисним доповненням до лікування застійної серцевої недостатності. Оскільки ці препарати зменшують переднавантаження і меншою мірою — післянавантаження, вони значно полегшують симптоми застою. Нині не рекомендують комбінувати нітрати з артеріальними вазодилататорами (гідралазин) для лікування застійної серцевої недостатності, оскільки інші засоби (інгібітори АПФ, бета-блокатори і спіронолактон) суттєво більше знижують смертність цих пацієнтів.

Нітрати, якщо їх призначати в поєднанні з діуретиком і морфіном, можуть бути дуже корисними при лікуванні гострого набряку легень. Оскільки в таких пацієнтів важливою є швидка дія препарату, перевагу віддають сублінгвальної чи внутрішньовенній формі. Пацієнти із застійною серцевою недостатністю часто мають пароксизми нічної задухи, що є проявом збільшення венозного повернення до серця у горизонтальному положенні. Прийом тривалодіючої форми нітрату чи форми з проміжною тривалістю дії перед сном може запобігти таким епізодам.

Підготував *Володимир Павлюк*