

Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическом использовании

За последние годы кардиология все больше
подходит к стандартам «доказательной
медицины», согласно которым новые способы
лечения заболеваний подвергаются жесткому
«отбору» в строгих клинических испытаниях с
большим количеством участников и с тщательным
статистическим анализом. При этом существуют
три группы рекомендаций:

А - Доказательства получены в достаточном
количестве рандомизированных клинических
исследований на большом числе больных, при
тщательном анализе рандомизированных
исследований или регистров, предназначенных
для наблюдения.

В - Доказательства получены в ограниченном
количестве рандомизированных клинических
исследований на небольшом числе больных, при
тщательном анализе нерандомизированных
исследований или регистров, предназначенных
для наблюдения.

С - Рекомендации обоснованные в основном на
мнении специалистов.

методов лечения ИБС все чаще исходят из стратегии, в основе которой лежат вмешательства, улучшающие прогноз, а затем рассматриваются тактические задачи – улучшение качества жизни больного, уменьшение приступов стенокардии и ишемии миокарда, что решается в том числе и назначением нитратов.

- **Нитраты** — одна из самых старых групп препаратов, использующихся в кардиологии. Нитроглицерин (НГ) был и остается основным антиангинальным препаратом для профилактики и ликвидации ишемии миокарда (ИшМ) - столетняя история этот тезис подтверждает. Эффективность амилнитрита при ликвидации стенокардии показал Л.Брантон в 1867 г. В 1879 г. В.Мюррель опубликовал данные, что с этой целью более эффективный НГ. Но уже в 1888 г. Д.Стюарт описал случаи толерантности относительно высоких доз НГ.

ей на возможность назначения НГ в клинике перантности к нитратам изменялись с опытом, клиническими и экспериментальными разработками по изучению препаратов этой группы. К примеру, в VII выпуске "Лекарственные средства" (В.А.Мошковский.-М., Медицина, 1972) НГ при инфаркте миокарда (ИМ) запрещен; в XI выпуске (1988) - НГ при ИМ показан, и кардиологи-практики знают, что при остром коронарном синдроме НГ жизненнонеобходим.

- Целесообразность использования нитратов в ранние сроки ИМ была изучена в двух крупных рандомизированных исследованиях: GISSI-3 (19 394 больных) и ISIS-4 (58 050 больных). В исследовании GISSI-3 в первые 24 ч заболевания проводилась в/в инфузия НГ, а затем в течение 6 недель использовался пластырь с НГ (суточная доза препарата 10 мг). В исследовании ISIS-4 больные, госпитализированные с подозрением на острый инфаркт миокарда, с первых 24 ч заболевания получали таблетки изосорбида мононитрата в дозе 60 мг/сут (за 2 приема в первые сут, далее 1 раз в сут) в течение 28 сут. В обоих случаях ощутимого влияния на смертность при добавлении нитрата к стандартному лечению ИМ не было.

GISSI-3 ISIS-4

(

),

■

-

22

81 908

3,8±1,8

1000

(

5,5±2,6%,

p=0,03).

годы механизм действия НГ связывают с эндотелия (ЭТ): "Эндотелий - микрокосмос регуляции кровообращения". ЭТ свойственная ферментативная активность. Его клетки принимают участие в метаболизме норадреналина, серотонина, аденозина, ангиотензина и др. В ЭТ образуются лейкотриены и простагнландины как вазокнстрикторного, так и вазодилляторного действия, про- и антикоагулянтные факторы .

- В 1988 г. был открыт эндотелин (ЭТ-1) - пептид, который образуется клетками ЭТ, имеет 21 аминокислоту и три изоформы-1 и 2 из которых имеют вазоконстрикторное действие намного большее от такой же у ангиотензина-II, вазопресина и нейропептида Y . Индукторами синтеза ЭТ-1 является адреналин, тромбин, интерлейкин-I, ангиотензин-II и другие .Приводят данные, что уровень ЭТ-1 у пациентов с атеросклеротическим поражением КА относительно здоровых повышен, его уровень растет в условиях эмоционального стресса и после транслюминальной коронарной ангиопластики

ЭТ-1 увеличена в первое время ИМ с тенденцией к нормализации на 14 день заболевания. Как вазоконстриктор ЭТ-1 имеет значение в патогенезе сердечной недостаточности, ИБС, легочной гипертензии .

- Приведены данные, что б-блокаторы уровень ЭТ-1 несколько снижают. В эксперименте на изолированных полосках КА ЭТ-1 вызывал быстрое, стойкое и долговременное их сокращение, у собак - до полной окклюзии КА с продленной элевацией ST на ЭКГ. ЭТ-1 провоцирует СКА, вен и аорто-коронарных шунтов изолированных сердец, удаленных во время трансплантации. Пик его действия - 55 мин. Этим предопределяется значение ЭТ-1 в патогенезе острого коронарного синдрома . Noma M. et al. (1997) подчеркивают значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе СКА при вазоспастической СТ, НС СТ и острого ИМ. ЭТ-1 влияет на сократимость сосудистых мышц через рецепторы ЭТ (А и В), это его действие зависит от уровня общего Ca^{++} плазмы крови и действие внутриклеточного Ca^{++} как второго посредника.

Sajama H. et al. (1999)

продуцирует также эндотелий -
расслабляющий фактор (ЭРФ), который
противодействует действию ЭТ-1. ЭРФ
был открыт в 1980 г. и в дальнейшем был
идентифицированный как окись азота (NO),
синтезируется семейством синтаз NO (NOS)
из аминокислоты L-аргинина с периодом
полураспада от 2 до 30 сек. Секретируется ЭРФ
дискретно, быстро диффундирует через
мембрану и легко проходит в мишени клеток.
Одной из важных мишеней ЭРФ есть
внутриклеточная растворимая гуанилатциклаза,
активация которой приводит к образованию
гуанозинмонофосфата. Под воздействием
последнего возникает расслабление мышц
сосудистой стенки:

() > <100

Горами выделения ЭРФ являются кальциевые ионофоры, серотонин, брадикинин, ацетилхолин, АТФ, АДФ, гистамин, субстанция Р и др. ЭРФ - медиатор нитроэргических нервов, регулирует тонус мышц сосудов, влияет на свертывания крови, реакции иммунной системы и состояние памяти человека.

- Приводят данные, что в условиях ишемии уровень ЭРФ через 30 мин. снижается вдвое, через час - в 4 раза, в условиях реперфузии (РПФ) снижения ЭРФ продолжалось .

al.(1997)

G.Y.H. et I. (1994)

. Minners J. et al.(1997)

. Lekacis J. et

%o+

. Lip



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

(NO)
(NO).
NO,

SH-

(L- .)

(.)
' SH '

'

,

,

-

.

Влияние толерантности к нитратам включает:

1. Назначение препаратов нитрогруппы по показаниям («ситуационно»). При уменьшении гемодинамического и антиангинального эффекта после приема НГ нужно сделать перерыв на 3-5 дней при условии предупреждения и устранения стенокардии другими средствами. Есть данные, что действие НГ начинает возобновляться уже при перерыве на протяжении 10-18 часов .

Хамитова Е.С. и др.(1995) изучили влияние многочасовой внутривенной инфузии НГ на состояние гемодинамики и содержание SH-групп в плазме крови у больных ИБС в течение суток. Авторы установили, что у **12,1% больных** гемодинамический ответ на НГ **отсутствовал**, у **18,1%** за время исследований **не было** проявлений толерантности и у **70%** обследованных **гемодинамическое действие НГ со временем ослабевало.**

Авторы установили, что в исходном состоянии больных ИБС содержание SH групп более низкое, чем в контроле, при внутривенном введении НГ имело место непрерывное их снижение и только через 24 часа после отмены НГ количество SH групп в плазме крови обследованных возрастало



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[*Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features*](#)

,

,

,

,

;

;

();

ИГ другим препаратом нитрогруппы.

/ -1, ' NO -

‰

+

(1989)

33,2%

25,3%
4,7%

‰

73%

+
- ‰

70%

...+

логическая коррекция толерантности к SH

SH

()

SH

:

,

.

,

,

,

SH

-

SH

()

-

()

.

1. (1996) характеризуя клиническую
сердечно-сосудистых лекарств, выделяет

- 1. "Синдром отмены" а) "рикошета" [rebound] - после резкого прекращения приема лекарств возобновления симптомов заболевания, б) "отмены" (withdrawal) - появление новых, иногда угрожающих для жизни симптомов.
- 2. "Синдром отрицательного последствия" - к примеру, после положительного действия НГ через 4 часа больше выраженные эпизоды ИШМ.
- 3. Толерантность к нитратам: а) гипотеза истощения SH групп и б) гипотеза нейрогормональной активации
- 4. Парадоксальное действие нитратов (обострение тех симптомов заболевания, для устранения которых препарат предназначен):
 - а) сопровождается снижением коронарного и церебрального кровотока;
 - б) увеличением потребности в энергетических субстратах при тахикардии в ответ на снижение АД.

Практическое значение парадоксального действия НГ, особенно когда такое действие возникает впервые у больных с типичной стенокардией (когда НГ эффективен) очевидно, но парадоксальное действие НГ изучено недостаточно.

al.(1994). ‰ « ‰. Chauhan A. et
+ (KA)

10% (36 366). 26/36
, 10/36 -
(Abnormal Cardiac Pain Perception in
Syndrom X) . . . (1997)

« ‰ »

,

,

,

,

-

.

снением парадоксального действия НГ
тот физиологический, биохимический
фронт, на котором проводится терапия.» (Чазов
Е.И., 1997). Метелица В.И. (1996), характеризуя
толерантность к нитратам, выделяет гипотезу
нейрогормональной активации и возможность
парадоксального действия нитратов

‰

+

гормонального зеркала стрессовой нагрузки, уменьшение гемодинамической реакции и тахифилаксия в ответ на введение НГ обозначены как механизм биологической противорегуляции (Хамитова Е.С. и др., 1995) или толерантность к нитратам II типа (Parker J., 1992). Петросян Ю.С. и соавт. (1986) привели клиническое наблюдение парадоксальной действие НГ при тотальном СКА при в/в и внутрикоронарном введении НГ. Возможным объяснением этого явления авторы считают состояние вегетативной нервной системы (ВНС) у больного.

- Следует учитывать исходные изменения гормонального зеркала стрессового направления у больных хронической ИБС, углубление таких изменений при обострении ИБС и в условиях предоперационного (естественной модели эмоционального) стресса.

стандартным препаратом, который используется в клинической практике как гипотензивное средство и регулятор коронарного кровотока, основным препаратом для ликвидации ИШМ в периоперационном периоде. Рассматривая проблему использования НГ при анестезиологическом обеспечении сердечно-сосудистых операций, Бунатян А.А., Мещеряков А.В. (1994) в руководстве по анестезиологии считают:

- «1) результат его введения является своеобразным показателем эффективности лечения ишемии миокарда;
- 2) он не дает токсического эффекта;
- 3) в обычно применяемой концентрации он не вызывает резкого снижения давления;
- 4) Он не вызывает синдрома "обкрадывания" коронарного кровотока, что может наблюдаться при использовании натрия нитропрусида».

Авторы приводят показания для использования НГ:

- «1) увеличение систолического артериального давления на 20% выше исходного (предоперационного) показателя;
- 2) повышение давления в легочных капиллярах выше 18 мм рт.ст.; смещение сегмента ST на ЕКГ. "

В то же время авторы утверждают: " Нитроглицерин не влияет на тонус артериальных сосудов, поэтому может быть малоэффективным у больных с выраженной гипертонией."

ные, что при проведении управляемой гипотензии на этапах анестезиологического родечных и внесердечных операций использование НГ недостаточно эффективно, сообщают о возможности развития тахифилаксии, СКА с развитием ИМ. Kay J. et al.(1993) подчеркивают роль такой толерантности при выполнении управляемой гипотензии при АКШ. Особенное значение имеют случаи недостаточной эффективности НГ при ликвидации периоперационной ИшМ, в том числе при АКШ. Thomson I.. et al.,(1984) привели данные, что в/в введение НГ 0,5 мкг/кг/мин пациентам на этапах АКШ «равняется плацебо», маркеры ИшМ на ЭКГ при этом имеют место у половины оперируемых. Селезнев М.Н. и др.(1995), проводя интраоперационную оценку влияния НГ на функции сократительности миокарда при АКШ, делают вывод, что даже в небольших дозах НГ вызывает выраженную депрессию основных показателей гемодинамики, такие изменения особенно выражены при исходных асинергиях. Авторы подчеркивают: «Наш анализ более 100 случаев развития ишемии миокарда во время операции АКШ показал, что использование НГ, которым мы увлекались ранее, ни в одном случае не способствовало уменьшению или купированию развившейся ишемии миокарда.»

Польное действие нитроглицерина в словиях предоперационного (эмоционального) стресса

« Три причины, по нашему мнению, ограничивают эффективность лечения больных ИБС. ... И наконец, третья причина, которой почти не уделяется внимания не только практическими врачами, но и клиницистами и даже клиническими фармакологами. Это тот физиологический, биохимический фон, на котором проводится терапия.»

(Чазов Е.И., 1997)

105

0,5 - 1,0
4-10

25

(

III)

■

54

(

III)

10

■

26

:

20

III)

-

2

, 4 -

ST

■

III

.,57

K

N916.

- :

10

120/80

80

100 W,

75 W.

160/80

100

() - 160

V5,

1

ST

130/80

80

-104

(.1)

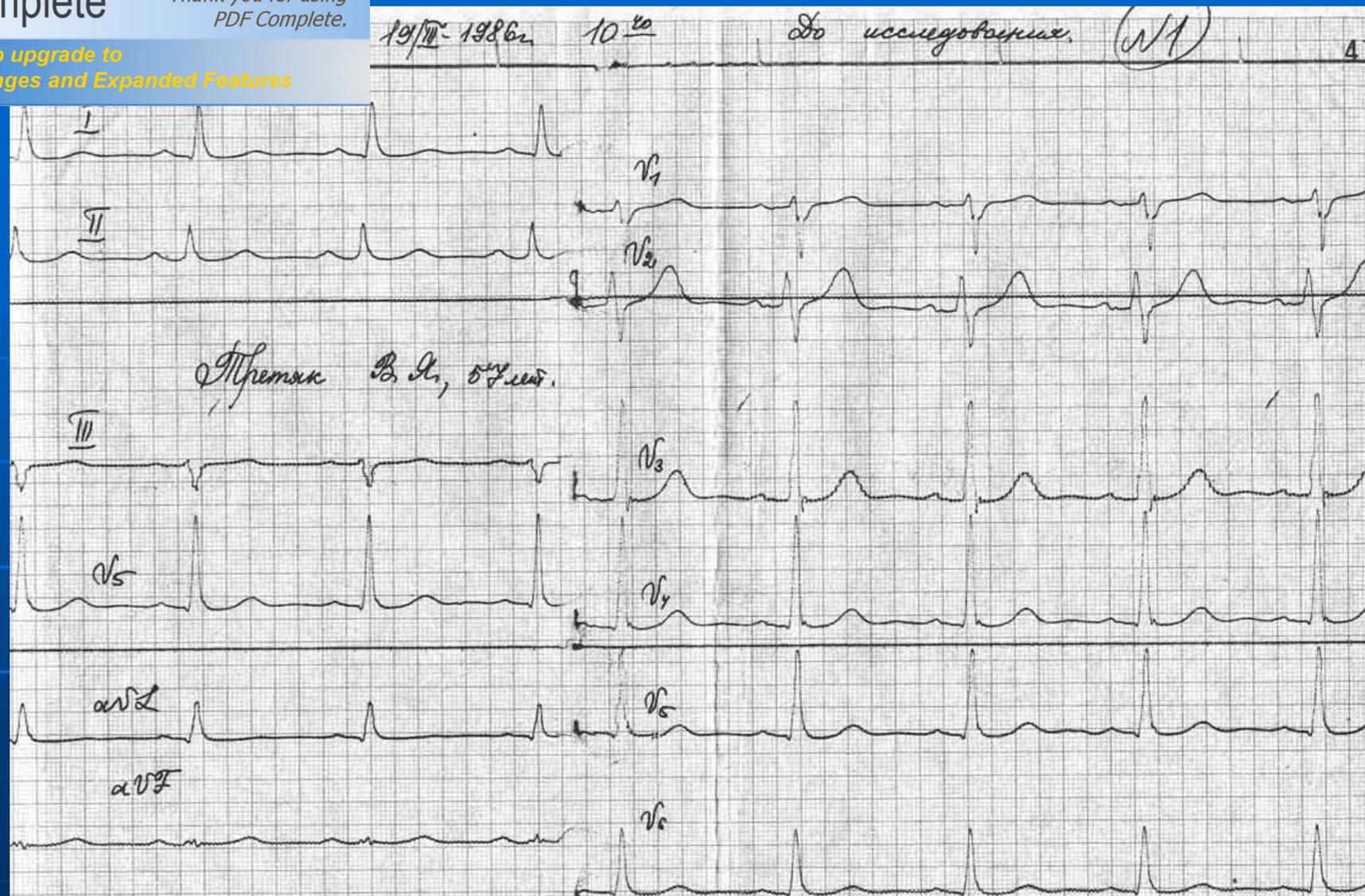


Рис. 1. Графика ЭКГ больного Т. при поступлении в операционную

+28 100 . .) (.2) - 140 . .)

ST

V3-4

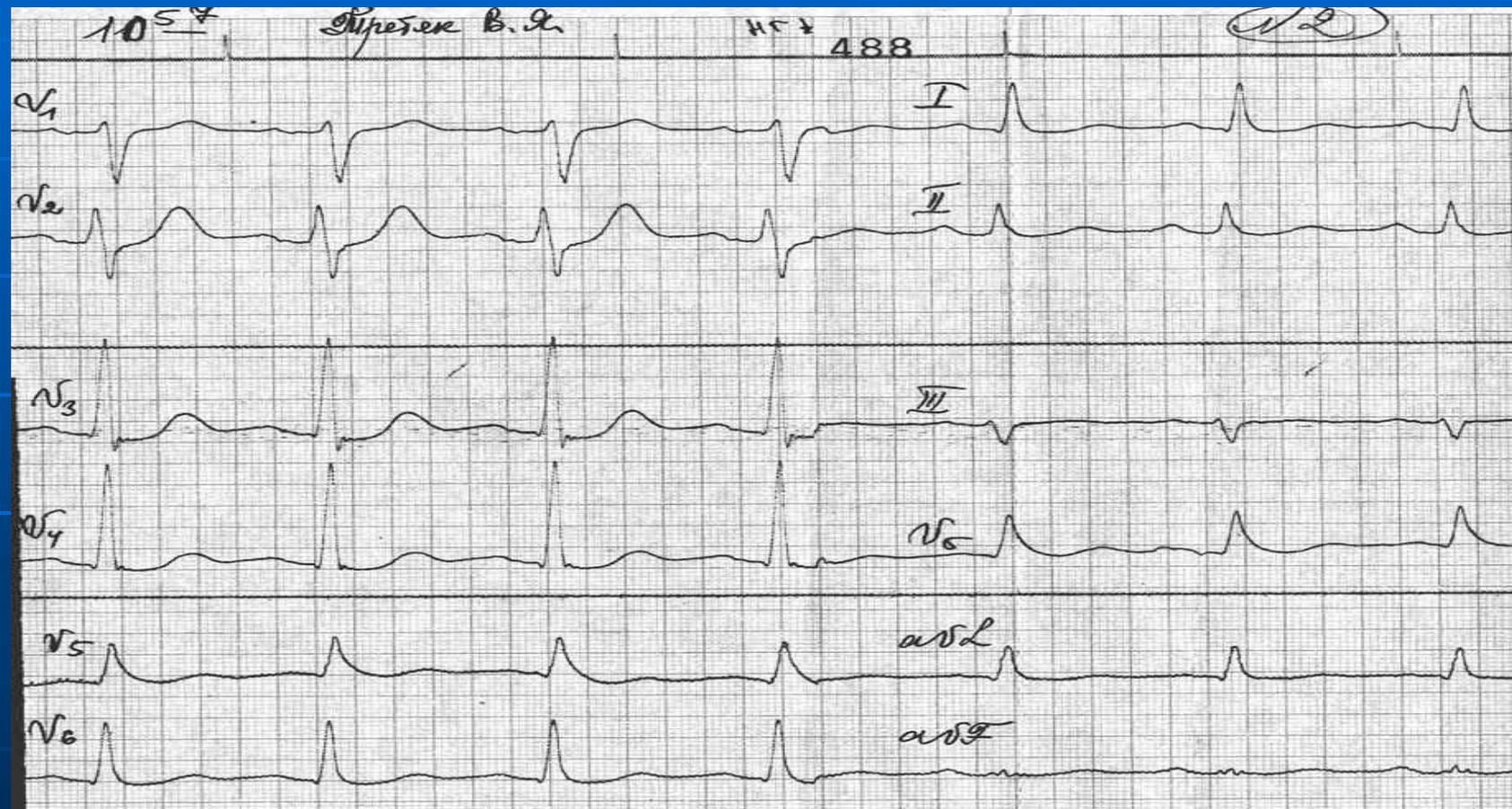


Рис. 2. ЭКГ больного Т. с проявлениями ИШМ до приёма НГ

10 0,5
136 -149 110/80

V2-V6 (.3.).

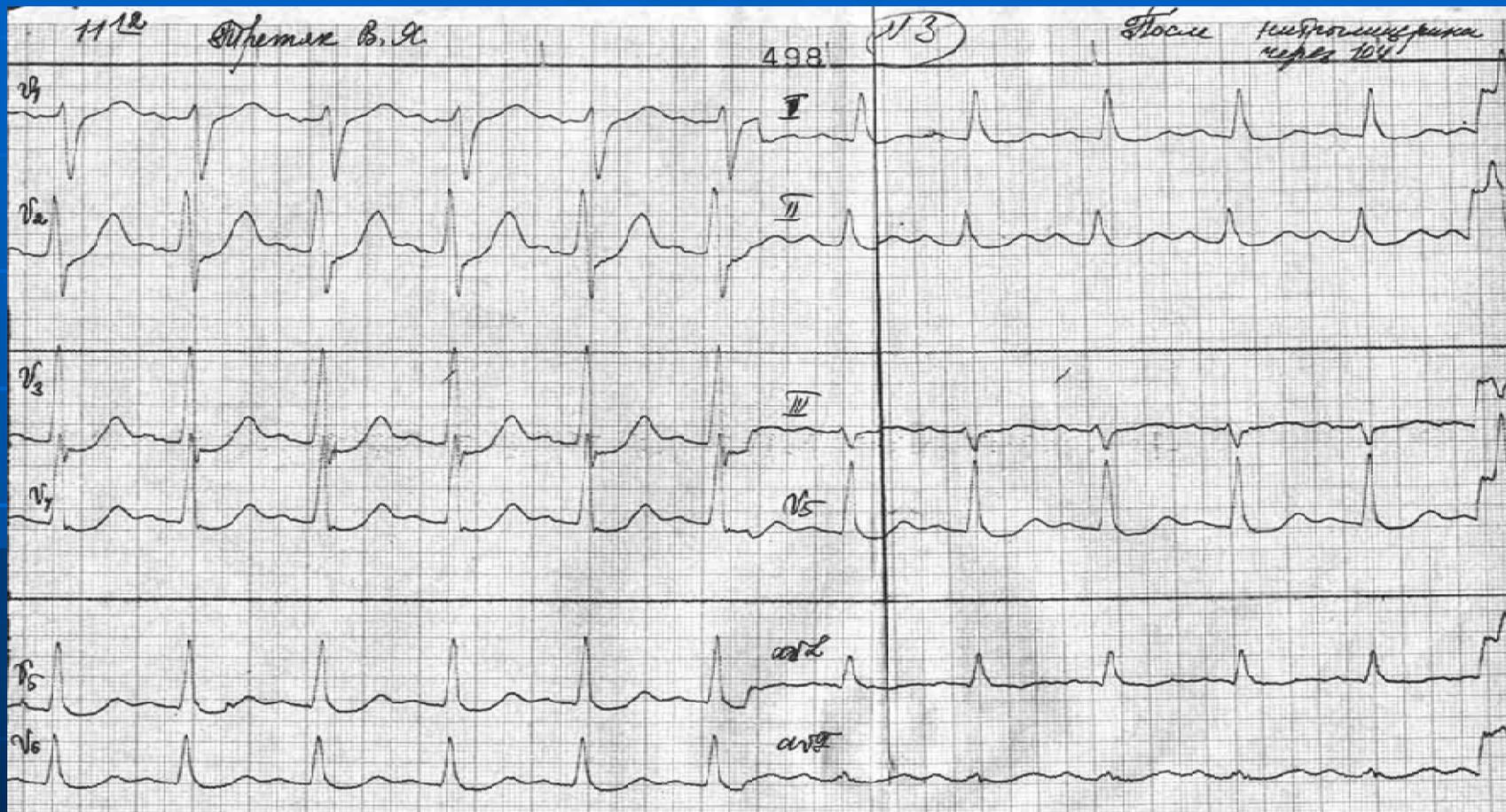


Рис.3. ЭКГ больного Т. после приёма НГ.

(.4)

2,5

25%-5,0

K ,

K

K

(=119
59%,

/ 2,

K).
=49

/ 2,
L

R6.

) (

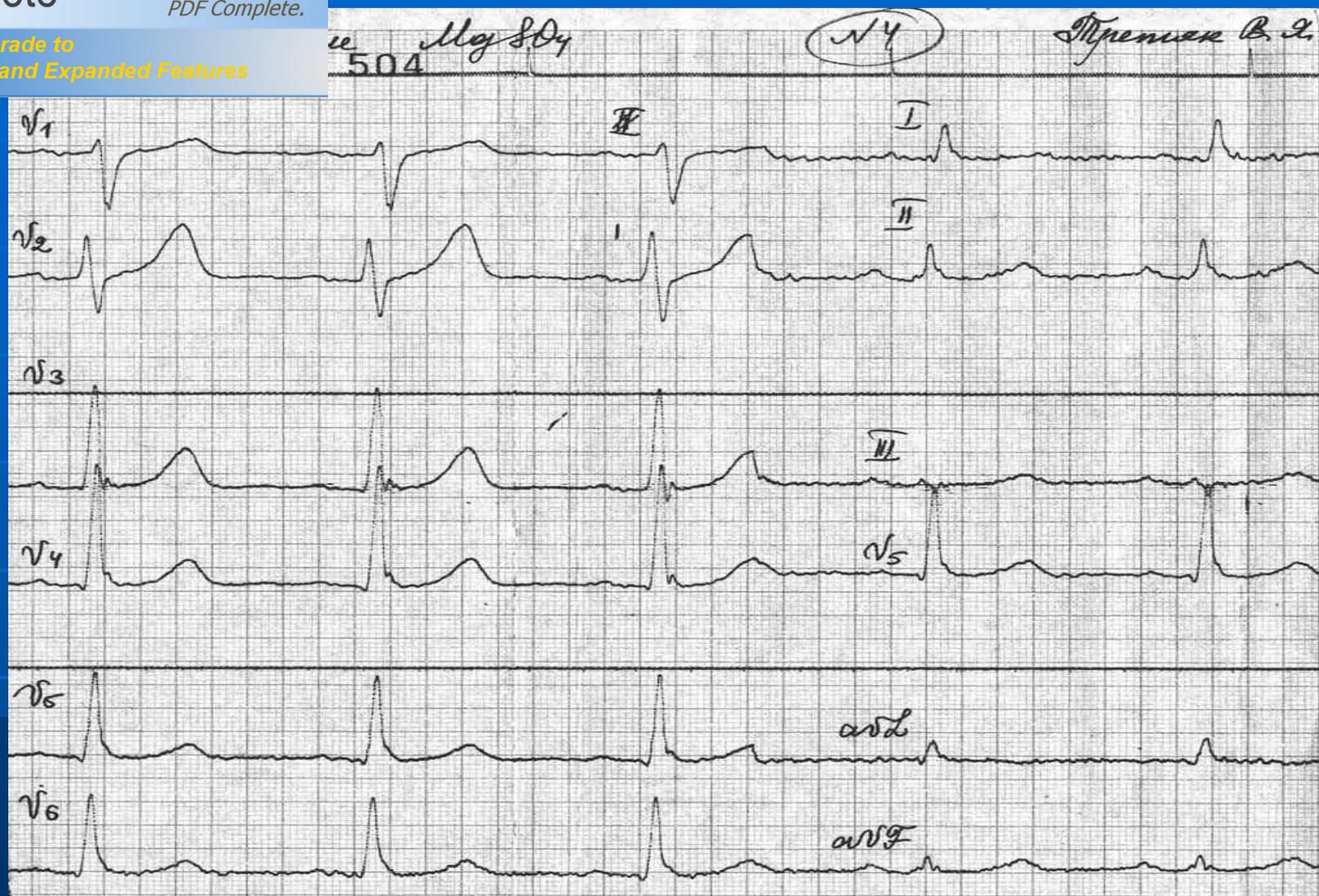


Рис.4. ЭКГ больного Т. после ликвидации ишемии миокарда

результатов КГ, которая была проведена 90 больным после ликвидации предоперационной ИШМ и стабилизации показателей гемодинамики при обеспечении превентивной реанимации, показал (табл 1), что пораженность атеросклерозом КА сердца во всех выделенных подгруппах обследованных была значительной- СПАС близко 40%, почти у половины пациентов обнаруженные коллатерали в венечном русле сердца, у близкого числа в группах больных имело место поражения основного ствола ЛКА

Показатели КГ: Суммарное поражение артерий сердца (СПАС), число пораженных сосудов (ЧПС), обнаруженные коллатерали (КОЛ), количество пациентов с интактными КА (ИКА) и поражением основного ствола левой КА (Ст ЛКА) в группах обследованных.

Показатель	Группы обследованных			(p<0,05)		
	IIIA	IIIB	IIIC	IIIA-IIIB	IIIA-IIIC	IIIB-IIIC
СПАС, (%)	44,5+3,8	37,5+2,9	42,9+4,0	-	-	-
ЧПС, (M+m)	2,3+0,32	2,0+0,21	1,7+0,1	-	*	-
КОЛ, (%)	59,1	54,3	43,5	-	-	-
СтЛКА, (%)	22,7	12,8	13,0	-	-	-
ИКА, (%)	4,8	15,4	26,1	-	*	-

время, ЧПС сердца в группе больных с эффективным действием НГ было большим, а количество больных ИБС с интактными, за результатами коронарографии, КА была меньшим, чем аналогичные показатели в подгруппе пациентов с углублением ЭКГ-проявлений ИшМ после НГ. В подгруппе ИИС у 6 больных были обнаружены ИКА. Возраст таких пациентов составил $36,0 \pm 3,2$ лет. У 4/6 была атипичная клиника ИБС, у 2 обследованных - СТ напряжения 11-111 функц. кл., один больной перенес м/о ИМ в анамнезе, 3 пациента НГ на фоне базовой терапии не принимали. У 5 из 6 таких больных проба с ДФН была положительной по ЭКГ (ST), один пациент достиг расчетных нагрузок. Приведенные данные позволяют утверждать, что в 5 пациентов подгруппы ИИС имел место кардиальный «синдром X», что может объяснять парадоксальное действие НГ в условиях ЭС при поражении русла микроциркуляции и отсутствие действия НГ на сосуды диаметром меньше 100 мк.

Снижение показателей гемодинамики в табл. 2 (АДс, ЧСС, ДП) показывает, что у пациентов выделенных подгрупп при развитии ИшМ, до применения НГ, существенных отличий нет. Учитывая показатель ДП можно утверждать о близкой степени тяжести ИБС. В то же время ВИ Кердо в подгруппах больных существенно различался, будучи положительным в подгруппе 111С.

Следует заметить, что среди обследованных при мониторинге АД и ЭКГ при развитии психогенной ИшМ, до и после НГ ни в одной из подгрупп не было пациентов с выраженным снижением АДс

Таблица 2.

АД, ЧСС и их производные (ДП и ВИ)
в группах обследованных до назначения НГ для
устранения психогенной ИШМ и после
применения препарата.

Показатель	Подгруппы обследованных			P<0,05		
	III A	III B	III C	-	-	-
АТс:						
до НГ	165,0+ 5,9	151,4+5,1	151,9+4,0	-	-	-
после НГ	130,0+3,2	145,0+6,4	140,4+6,1	-	-	-
ЧСС: до НГ	101,3+3,7	95,7+6,0	108,9+2,5	-	-	-
после НГ	93,9+4,0	111,2+9,2	134,0+3,5	*	*	*
ПД, до НГ	165,0+5,8	144,9+6,7	160,4+6,5	-	-	-
после НГ	122,1+6,2	162,5+8,8	192,7+8,1	*	*	-
ВИ, до НГ	(-)20,6+4,4	(-)3,3+5,1	(+)14,7+3,8	*	*	*
после НГ	(+)7,0+3,2	(+)14,3+5,6	(+)30,2+2,2	-	*	*

нные, клинические наблюдения и обзор
воляют утверждать следующее:

В условиях предоперационного (естественной модели эмоционального) стресса при устранении психогенной ИШМ НГ может быть эффективным, недостаточно эффективным и действие препарата может быть парадоксальным. Достоверность ухудшения ИШМ после приема НГ у больных ИБС с атипичной клиникой заболевания увеличивается.

Неадекватная реакция на НГ у больных ИБС при стабильном течении и поражении КА может объясняться особенностями изменений ВНС, реакциями гемодинамики и прежде всего - склонностью к развитию тахикардии (ТК) в условиях физической нагрузки, ЭС и после приема НГ.

Наиболее простым и достаточно прогностически информативным показателем состояния отношений отделов ВНС при дифференцированном назначении НГ, является ВИ Кердо. Развитие ИШМ при негативном значении ВИ НГ эффективный, при состоянии эйтонии - недостаточно эффективный. При выраженной исходной симпатикотонии у больных как с атеросклеротическим поражением КА, так и у пациентов с кардиальным синдромом X после НГ активация СНС растет, увеличивается ДП, что предопределяет парадоксальное действие НГ.

не уменьшает значения нитратов (включая в/в нитраты) для устранения возобновляющейся ишемии и ранних проявлений сердечной недостаточности, сохраняющейся артериальной гипертензии в ранние сроки обострений ИБС.

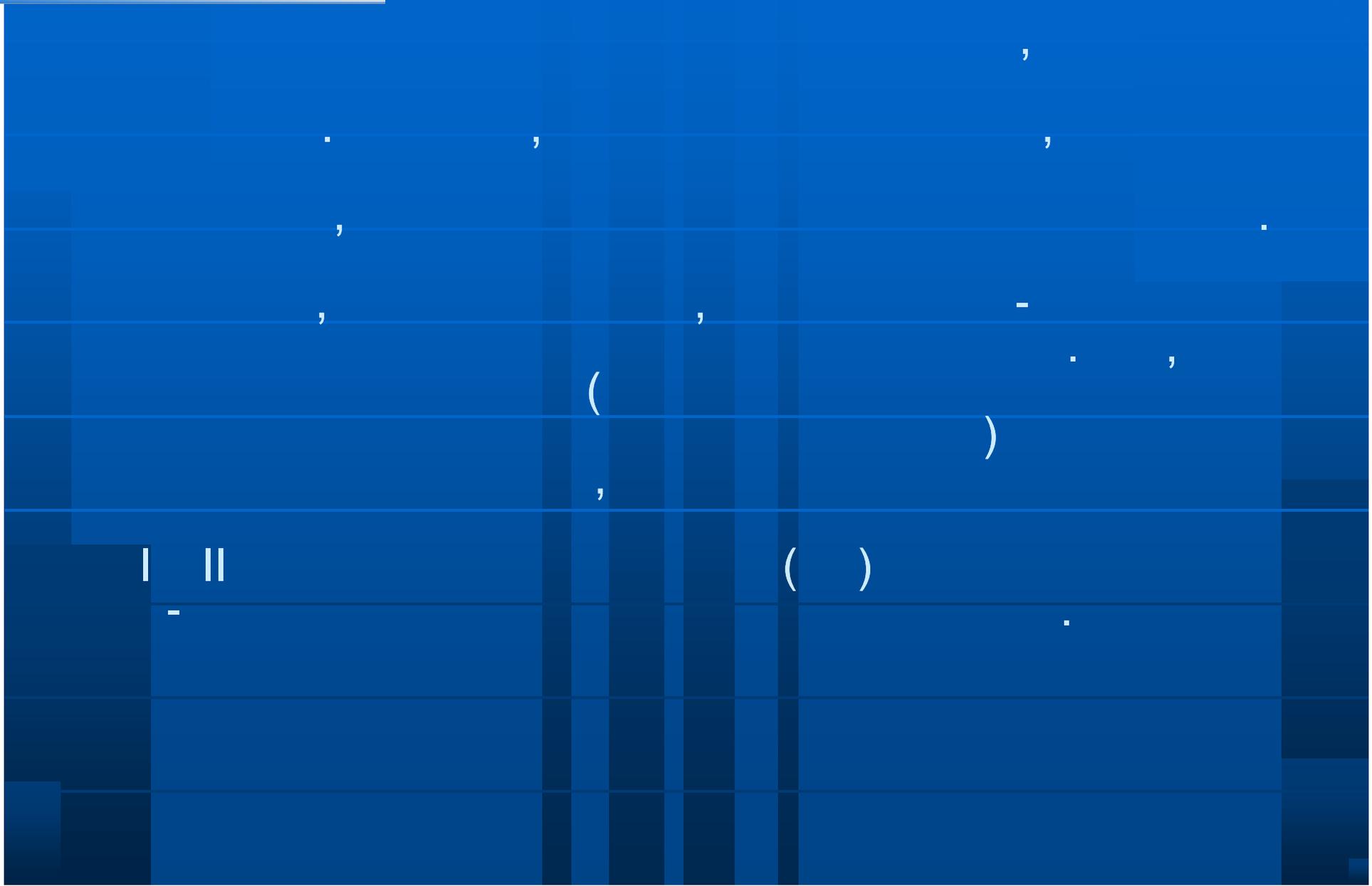
В указанных выше крупных клинических исследованиях доказана безопасность их использования с первых суток инфаркта миокарда у больных, не имеющих противопоказаний. Однако основными средствами контроля ишемии миокарда, АД и проявлений сердечной недостаточности при более продолжительном лечении являются бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и, возможно, дилтиазем или верапамил (в случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны или не переносятся, нет существенной сократительной дисфункции левого желудочка и других противопоказаний), способные не только повлиять на симптомы, но и улучшить прогноз заболевания.

- Поэтому применение нитратов можно рассматривать в качестве временной меры до ликвидации ранних (острых) проявлений (осложнений) заболевания и подбора адекватной дозы указанных лекарственных средств; нитраты требуются также при сохранении стенокардии в случаях, когда бета-адреноблокаторы или урежающие ритм антагонисты кальция противопоказаны, не переносятся, не могут быть назначены в необходимых дозах или недостаточно эффективны



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



Нитратов в диагностике хронической ишемической болезни сердца

*Д. М. Аронов, доктор медицинских наук, профессор,
Лупанов В. П., доктор медицинских наук*

■ Диагностика ИБС

Наиболее важным признаком стенокардии напряжения является возникновение неприятных ощущений в груди во время физической нагрузки и их исчезновение в покое либо после **сублингвального применения нитроглицерина.**

■ Вазоспастическая стенокардия, "

"

«

» -

ST

олевая, бессимптомная) ишемия. Она

таться с помощью инструментальных методов исследования (амбулаторное холтеровское мониторирование ЭКГ или нагрузочная проба). Немые ишемические эпизоды отмечаются у 40% пациентов со стабильной стенокардией и у 2,5-10% мужчин среднего возраста, не предъявляющих жалоб. Учитывая важность стенокардии как физиологического сигнала тревоги, бессимптомный характер ишемии является отрицательным фактором. В ряде случаев проба с НГ может быть диагностически полезной.

- **Синдром «Х».** У большинства таких пациентов (преимущественно женщины) при проведении пробы с физической нагрузкой на ЭКГ выявляются типичные признаки ишемии, которая может быть связана с неадекватной дилатацией резистивных коронарных артерий вследствие дисфункции эндотелия. При коронарографии часто отмечаются замедление заполнения коронарной артерии контрастированной кровью и длительное ее вымывание. Считают, что резистивные сосуды (которые слишком малы, чтобы быть видимыми при коронарографии) у таких пациентов могут неадекватно расширяться в периоды возрастания потребности миокарда в кислороде и применении НГ.

рых больных для верификации диагноза и, главное, для выбора соответствующей терапии и определения долгосрочного прогноза, необходимо использование инвазивных методов исследования - коронаро- и вентрикулографии. Хотя коронарография считается «золотым стандартом» в диагностике ИБС, она дает только анатомическую информацию.

Клиническая значимость выявляемых при этом исследовании поражений зависит не только от степени сужения, но и от физиологических последствий. Поэтому вопрос о тактике ведения больных ИБС решается не только на основании обнаружения стеноза, но и даже в большей степени на основании установления его функционального эффекта, что в определенной степени определяется пробой с НГ при выполнении КГ.

Эффективности применения нитратов в неотложной кардиологии

И.С. Явелов.

Острая сердечная недостаточность. Отек легких, гипертонический криз и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности во многих случаях связаны с возникновением выраженной периферической вазоконстрикции у больных со сниженным сократительным резервом левого желудочка. Увеличение постнагрузки приводит к снижению сердечного выброса и увеличению диастолического давления в левом желудочке. Неотложное лечение этих вариантов острой сердечной недостаточности основывается на использовании мощных, быстро действующих вазодилататоров. Средством выбора в данной ситуации являются быстро действующие нитраты .

Эффект нитроглицерина п/я под язык эффект возникает уже через 1-2 мин и продолжается вплоть до 30 мин. При острой сердечной недостаточности (отек легких) это наиболее быстрый и доступный способ уменьшить проявления заболевания. Если систолическое АД выше 100 мм рт. ст., рекомендуют начать принимать нитроглицерин п/я (по 1 таблетке, содержащий 0,3-0,4 мг лекарственного вещества) или в виде аэрозоля (шпрея) каждые 5-10 минут до устранения симптомов, появления возможности проводить в/в инфузию или снижения систолического АД менее 90 мм рт.ст. В/в инфузия нитроглицерина обычно начинается с 10 мкг/мин и увеличивается на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до получения желаемого гемодинамического эффекта (клиническое улучшение может быть отсрочено). Низкие дозы препарата (30-40 мкг/мин) в основном вызывают венодилатацию, более высокие (150-500 мкг/мин) приводят также к расширению артериол .

я ИБС. В случаях, когда боль, предположительно ишемией миокарда, не проходит после прекращения физической нагрузки и трехкратного приема 0,4 мг нитроглицерина п/я или в виде аэрозоля (спрея) с интервалом в 5 мин, необходимо интенсивная терапия. Среди дальнейших мер по обезболиванию - в/в введение морфина, бета-адреноблокатора (если нет противопоказаний), начало в/в инфузии нитроглицерина, а также скорейшее восстановление проходимости по коронарной артерии при признаках острой окклюзии.

Постоянную в/в инфузию нитроглицерина обычно начинают со скоростью 5-10 мкг/мин. В последующем дозу увеличивают на 10 мкг/мин каждые 3-5 мин. Если нет ответа на дозу 20 мкг/мин, ее можно наращивать быстрее, по 10 и даже 20 мкг/мин. При исчезновении ишемии миокарда продолжать увеличивать дозу нитроглицерина, добиваясь ответа АД, не надо. Если ишемия миокарда сохраняется, дозу увеличивают до снижения АД (как минимум на 10-15% для систолического АД, но не ниже 90 мм рт.ст.) или появления побочных эффектов.

а снижения АД степень увеличения дозы
а надо уменьшить, а интервалы между
наращиванием дозы увеличить. Рекомендаций по максимально
возможной дозе нитроглицерина нет, однако обычно она не
превышает 200 мкг/мин. В менее острых случаях, когда нет
рефрактерной ишемии миокарда, альтернативой в/в инфузии
нитроглицерина может служить прием нитратов внутрь, а также
их доставка через кожу или слизистые оболочки. Для
преодоления толерантности к нитратам через 24 ч постоянной
в/в инфузии может потребоваться увеличение дозы препарата.
При отсутствии проявлений ишемии миокарда в течение 12-24 ч
целесообразно попытаться снизить дозу нитроглицерина и
перейти на прием препаратов внутрь или начать их местное
применение с наличием интервалов, свободных от действия
нитратов. Поскольку резкое прекращение в/в инфузии
нитроглицерина может привести к усугублению ишемии
миокарда, его дозу советуют снижать постепенно. Продление в/в
инфузии нитроглицерина в случаях, когда ишемия миокарда не
возобновляется, считают не целесообразным.

Результаты большинства исследований эффективности нитратов при нестабильной стенокардии были небольшими и не контролируемыми; рандомизированные плацебо-контролируемые исследования влияния нитратов на симптомы и исходы заболевания у этих больных отсутствуют. Нет также данных об оптимальной продолжительности и интенсивности лечения. Соответственно, представления о целесообразности использования нитратов при этой форме обострения ИБС основываются на патофизиологических соображениях и многочисленных, но не контролируемых клинических наблюдениях.

стабильная стенокардия.

Нитраты являются средством симптоматического (антиишемического) лечения. Соответственно, их применение оправдано при сохраняющейся ишемии миокарда и бесполезно в отсутствие стенокардии. Накопленные к концу 2002 г. факты были обобщены в обновленной версии рекомендаций Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению больных с хронической стабильной стенокардией. В них показания к использованию нитратов в данной клинической ситуации сформулированы следующим образом:

ерин п/я или в виде спрея для немедленного
тенокардии (уровень доказанности B).

- Нитраты длительного действия в качестве средства первого выбора для уменьшения симптомов в случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны (уровень доказанности B). Альтернативой в этих случаях может быть использование блокатора кальциевых каналов (кроме коротко действующих производных дигидропиридина) и аспирина.
- Нитраты длительного действия в сочетании с бета-адреноблокаторами, если монотерапия последними недостаточно эффективна (уровень доказанности B). Альтернативой в этих случаях может быть сочетание бета-адреноблокатора и блокатора кальциевых каналов (кроме коротко действующих производных дигидропиридина).
- Нитраты длительного действия в качестве замены бета-адреноблокаторам, если первоначальное применение последних сопровождается неприемлемыми побочными эффектами (уровень доказанности C). Альтернативой в этих случаях могут быть блокаторы кальциевых каналов (кроме коротко действующих производных дигидропиридина).

стенокардии напряжения I -11 ФК, приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект.



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

III

10-12

IV

2



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

,

-

(

).

(" ")

.

Классификация нитратов

С исторической точки зрения нитраты правильнее называть нитровазодилататорами. В результате сложных химических превращений все нитровазодилататоры превращаются в окись азота (NO) — вещество, являющееся аналогом так называемого эндотелиального релаксирующего фактора. NO активирует гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозинмонофосфат, который и обладает способностью расширять гладкомышечные клетки сосудов [2]. К нитровазодилататорам относятся органические нитраты, а также сиднонимины. Из органических нитратов в настоящее время в клинике используются три препарата — тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат, являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата. Из сиднониминов в клинике используется молсидомин.

Для практического врача удобна классификация нитратов по продолжительности действия (табл. 4), в соответствии с которой выделяют препараты короткой продолжительности действия (продолжительность эффекта до 1 ч), препараты умеренно пролонгированного действия (продолжительность эффекта от 1 до 6 ч) и препараты значительно пролонгированного действия (продолжительность эффекта **более 6 ч**).

Классификация нитратов по продолжительности

ДЕЙСТВИЯ

	Продолжительность действия	Препараты
Препараты короткого действия	до 1 ч	Сублингвальные таблетки НГ и ИД, аэрозоли НГ и ИД, буккальные таблетки НГ
Препараты умеренно пролонгированного действия	от 1 до 6 ч	Обычные таблетки НГ, ИД и ИМН для приема внутрь
Препараты значительно пролонгированного действия	от 6 до 24 ч	Специальные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные лекарственные формы НГ

Таблица. Нитраты в лечении стенокардии .

Препарат	Способ введения	Обычная доза	Длительность действия
Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)	Таблетки п/я	0,3-0,6 мг; до 1,5 мг	1,5-7 мин
	Аэрозоль (спрей)	0,4 мг; по потребности	Аналогично табл. п/я
	Мазь	2% 6(6 дюйма, 15(15 см 7,5-40 мг	Вплоть до 7 ч
	Чрескожные терапевтические системы	0,2-0,8 мг/ч каждые 12 ч	8-12 ч при прерывистом лечении
	Таблетки с замедленным высвобождением внутрь	2,5-13 мг	4-8 ч
	Для наклеивания на слизистую щеки или десну	1-3 мг 3 р/сут	3-5 ч
	В/в	5-200 мкг/мин	Толерантность через 7-8 ч

Продолжение таблицы

Изосорбида динитрат	П/я	2,5-15 мг	До 60 мин
	Для приема внутрь	5-80 мг, 2-3 р/сут	До 8 ч
	Аэрозоль (спрей)	1,25 мг/сут	2-3 мин
	Для разжевывания 5 мг	2-2,5 ч	
	С замедленным высвобождением внутри	40 мг 1-2 р/сут	До 8 ч
	В/в	1,25-5 мг/ч	Толерантность через 7-8 ч
	Мазь	100 мг/24 ч	Не эффективна
Изосорбида мононитрат	Внутри	20 мг 2 р/сут 60- 240 мг 1 р/сут	12-24 ч



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

■

■

,

-

,

,

,

-

/

■

Нежелательные эффекты нитратов.

Снижение АД, возникающее под влиянием нитратов, может стать причиной рефлекторного увеличения симпатического тонуса, приводящего к тахикардии, усилению сократимости миокарда и, соответственно, увеличению его потребности в кислороде. Вероятность этого осложнения меньше при постепенном увеличении дозы и одновременном назначении бета-адреноблокаторов. Важно также помнить, что сочетание нитратов с другими периферическими вазодилататорами в отсутствие бета-адреноблокаторов повышает вероятность возникновения клинически значимой активации симпатической нервной системы и поэтому крайне нежелательно.

вании слишком высоких доз нитратов, нижней локализации инфаркта миокарда, правожелудочковой недостаточности может возникнуть **выраженная или симптоматическая артериальная гипотензия**, которая требует быстрого устранения. Для этого обычно достаточно приподнимания ног, в более тяжелых случаях требуется в/в введение жидкости. Сочетание артериальной **гипотензии с брадикардией**, которое связывают с активацией **рефлекса Бецоляда-Яриша**, обычно устраняется в/в введением 0,5-1 мг атропина. Нитраты могут также способствовать возникновению или усугублению **нарушения вентиляционно-перфузионных отношений** в легких (за счет устранения спазма артериол в плохо вентилируемых участках легочной ткани) и **головной боли**. Последняя является наиболее распространенным побочным проявлением и иногда проходит при продолжении лечения (при этом антиангинальная эффективность может сохраниться). Кроме того, **нитраты способны усугубить внутричерепную гипертензию** (особенно при в/в введении), а также **повысить внутриглазное давление при закрытоугольной глаукоме**. Метгемоглобинемия возникает редко, при длительном использовании очень высоких доз; обычные дозы могут вызвать лишь небольшое повышение уровня метгемоглобина, которое скорее всего не имеет клинического значения.



Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Противопоказания.

50

90

24

(

),

(

Литература.

- Wald E., Bonow R.O. Chronic Coronary Artery Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. 6 th Edition, W.B. Saunders Comp., 2001: 1272-1352.
- ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). www.acc.org.
 - ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002; www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf.
 - Lacoste L.L., Theroux P., Lidon R.M. et al. Effects of calcium antagonists on the risks of coronary heart disease, cancer and bleeding. Ad Hoc Subcommittee of the Liaison. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 73: 1058-62.
 - Andrews R., May J.A., Vickers J. et al. Inhibition of platelet aggregation by transdermal glyceryl trinitrate. Br Heart J 1994; 72: 575.
 - 1999 Updated ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). www.acc.org/clinical/guidelines.

Руководство для врачей по использованию средств (формулярная система). Выпуск IV, Москва, 1995, с. 5-118.

- Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International Consensus on Science. The American Heart Association in Collaboration With the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2000; 102 (suppl.): I-1-I-384.
- Cheitlin M.D., Hutter A.M.J., Brindis R.G. et al. ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. *JACC* 1999; 33: 273-82.
- Abrams J. Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration. *Drugs* 1987; 34:391-403.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38(Suppl 1):S35-51.
- Cotter G., Moshkovitz Y., Milovanov O. et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart F* 2002; 4: 227-234.
- ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).
www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm.

the diagnosis and treatment of chronic heart failure.
The Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure,
European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.

- The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.
- 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 1991; 12: 405-11.
- 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 myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
- 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 in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 669-85.
- The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.