

Хронічний коронарний синдром у 2020 році: чи потрібні сьогодні нітрати?

У рамках I Міжнародного конгресу «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини» (3-5 квітня) доктор медичних наук, професор Тетяна Анастасіївна Хомазюк (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») представила експертну думку щодо нової концепції хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) – хронічного коронарного синдрому (ХКС) – і ролі органічних нітратів у стратегіях лікування стенокардії. Пропонуємо нашим читачам огляд цієї теми у форматі «запитання – відповідь».



Т.А. Хомазюк

? Які виклики постають нині перед медичною спільнотою?

Найбільшим викликом сьогодення для всього людства, безсумнівно, є коронавірусна хвороба. Проте слід пам'ятати, що від серцево-судинних захворювань щороку помирає в сотні разів більше хворих. Лідером у цьому сумному списку є ІХС, яка щорічно зумовлює 7 млн смертей. Саме тому ми не повинні забувати про надання оптимальної медикаментозної терапії насамперед пацієнтам з ІХС із перебігом за сценарієм ХКС. Сьогодні ми адаптуємося до нової термінології та продовжуємо дискутувати з цього приводу, проте згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) термін «стабільна ІХС» доцільно вивести з ужитку на тлі сучасних уявлень про те, що в різний час ця хвороба потребує різних лікувально-діагностичних підходів: можуть бути стабільні й менш стабільні фази її перебігу, тому що в біль-

шості випадків хвороба прогресує. Разом із тим ми можемо втрутитися в перебіг хвороби, запобігти її розвитку чи несприятливим подіям у майбутньому.

? Які актуальні рекомендації щодо медикаментозної терапії ХКС?

По-перше, рекомендації профілактичного спрямованості стосовно модифікації способу життя та контролю факторів ризику, й це має бути пріоритетом. Основу медикаментозного впливу на перебіг хвороби, за даними доказової медицини, мають формувати ацетилсаліцилова кислота, статини й інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. По-друге, необхідно прийняти рішення щодо персоналізованої оптимальної медикаментозної терапії ХКС у симптомних пацієнтів, насамперед в осіб зі стабільною стенокардією, котра є «багатоликою» за патогенезом і клінічними проявами.

В арсеналі засобів першої лінії симп-

томатичної терапії стабільної стенокардії при різних сценаріях ХКС залишаються нітрати короткої дії, що є неперервершеними на сьогодні для швидкого припинення ангінального нападу, β-блокатори (ББ) і блокатори кальцієвих каналів (БКК).

Друга лінія симптоматичної терапії дає можливість оптимізувати контроль нападів, якість життя пацієнтів, таким чином покращуючи прихильність до комплексного лікування, а також стає в пригоді в разі протипоказань до препаратів першої лінії. Ці завдання можуть виконувати івабрадин, нітрати пролонгованої дії, нікорандил, ранолазин, триметазидин.

? Що краще – медикаментозна терапія чи реваскуляризація?

Це запитання залишається актуальним протягом десятиліть, остаточної відповіді немає дотепер. За останніми даними міжнародного дослідження ISCHEMIA, що доповідалися та дискутувалися на щорічній сесії Американської колегії кардіологів (ACC, 2019) і сумісній віртуальній платформі ACC.20 і Всесвітнього конгресу кардіологів (28-30 березня 2020 року), реваскуляризація й оптимальне медикаментозне лікування хронічної ІХС продемонстрували зрівняні результати щодо ризику майбутніх серцево-судинних подій і смерті.

? Яку медикаментозну терапію можна вважати оптимальною?

На Європейському конгресі кардіологів (2019) прозвучали такі важливі тези щодо оптимізації антиангінальної терапії:

- немає доказів, що якийсь з антиангінальних препаратів (або комбінація) є кращим за інші;
- антиангінальну терапію слід адаптувати під конкретного пацієнта з огляду на його клінічні характеристики й уподобання;
- ініціальна терапія зазвичай складається з 1-2 антиангінальних препаратів, а також включає лікарські засоби для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Важливим для висновку стосовно оптимального медикаментозного лікування є регулярний контроль ефективності моно- чи комбінованої терапії кожні 2-4 тиж для визначення необхідності корекції дози лікарських засобів або їх адекватності певній клінічній ситуації.

? Яку роль відіграють нітропрепарати в сучасному алгоритмі лікування стенокардії?

Органічні нітрати чинять найшвидший і найсуттєвіший вплив на клінічні прояви ІХС серед усіх медикаментозних і немедикаментозних методів. З огляду на патогенез стенокардії терапія органічними нітратами розглядається як замісна, адже спрямована на компенсацію дефіциту ендogenous оксиду азоту (NO). За даними великих рандомізованих клінічних досліджень із вивчення різних підходів до терапії хронічної ІХС, які проводилися в останні 20 років, актуальність використання нітратів із часом не зменшується. Частка пацієнтів, які приймали нітрати довготривалої дії, варіювала від 21% за даними міжнародного реєстру хронічної ІХС CLARIFY (2013) до 62% у відомому дослідженні з вивчення реваскуляризації COURAGE (2007). Навіть після успішних втручань на судинах серця близько 40% хворих потребують нітратів.

? Коли починати застосовувати нітрати довготривалої дії?

У рекомендаціях ESC (2019) наведено покрокову послідовність вибору антиангінальних препаратів для довготривалої терапії ХКС залежно від індивідуальних особливостей пацієнтів. Згідно з пацієнт-орієнтованою покроковою стратегією персоналізації лікування, можна підсилити антиангінальну терапію на другому кроці нітратами довготривалої дії за недостатньої ефективності ББ і БКК, якщо хворий має брадикардію, дисфункцію лівого шлуночка чи симптомну серцеву недостатність, або коригувати стенокардію при низькому артеріальному тиску малими дозами нітратів. За необхідності подальшої оптимізації комплексної антиангінальної терапії на третьому кроці нітрати довготривалої дії можуть застосовуватися в більшості клінічних випадків. При цьому експерти наголошують, що персоналізований підхід до вибору оптимальних рішень має відбуватися не буквально, крок за кроком, а від початку має бути адаптованим до реальної клінічної ситуації з вибором уже на першому кроці комбінації препаратів із різним механізмом антиангінальної дії.

? Які пацієнти отримають найбільшу користь від призначення нітропрепаратів?

Для оптимізації антиангінальної терапії Європейський конгрес кардіологів рекомендує «діамантові» схеми, що враховують фенотип стенокардії, супутні стани, а також сумісність препаратів у комбінаціях. Відповідно до цих схем нітрати довготривалої дії є найраціональнішим вибором для пацієнтів із:

НАДІЙНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ПЕРЕВІРЕНА ЧАСОМ¹

КАРДИКЕТ® РЕТАРД,
Ізосорбиду динітрат,
таблетки 20 мг, 40 мг, №50
пролонгованої дії

ІЗОКЕТ® СПРЕЙ,
Ізосорбиду динітрат,
флакон 15 мл, 375 мг,
300 доз

ІЗОКЕТ®
розчин для ін'єкцій
Ізосорбиду динітрат,
10 мг/10мл

Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів

КАРДИКЕТ® РЕТАРД. Таблетки пролонгованої дії. **Склад:** діюча речовина: ізосорбид динітрат; 1 таблетка пролонгованої дії містить 20 мг або 40 мг або 60 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Код АТХ С01D A08. **Показання.** Профілактика та довготривале лікування стенокардії. **Препарат протипоказаний при:** гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратів, сполук або інших компонентів препарату; гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку; у разі неможливості керувати «наслідком дистантного тиску» лівого шлуночка за допомогою вазодилаторів; гострій обструктивній кардіоміопатії; конструктивній перикардиті; тампонаді серця; тяжкій артеріальній гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжкій гіповолемії; тяжкій анемії; травмах голови; заворуваннях; аортальному та/або мітральному стенозі; закритій глаукомі; геморагічному інсульті; гіпотонії; тяжкій розладах з боку печінки та нирок. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, частіше: головний біль («нітратний головний біль»); частіше: запаморочення, сонливість. З боку серця: частіше: тахікардія. З боку судинної системи: частіше: ортостатична гіпотензія; частіше: судинний колапс. З боку травної системи: частіше: нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: частіше: алергічні реакції шкіри (наприклад, висипання), короткотривале гіперемічне обличчя, перлини. Загальні порушення: частіше: астения (вартість у бистроті). По 5 таблеток у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біоска Фармасютикалс ГмбХ», Німеччина. **Ревакцинація посвідчення** №14/3055/01/01 від 24.06.2016.

ІЗОКЕТ®. Спрей аерозольний. **Склад:** діюча речовина: ізосорбид динітрат; 1 мл розчину містить 1,25 мг ізосорбиду динітрату. 1 флакон з 15 мл (12,7 г) розчину містить 375 мг ізосорбиду динітрату. **Фармакотерапевтична група.** Вазодилатори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ С01D A08. **Показання.** Симптоматичне лікування нестабільної стенокардії додатково до стандартної терапії, довготривале лікування стабільної стенокардії (профілактика). **Препарат протипоказаний при:** гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратів, сполук або інших компонентів препарату; гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс); кардіогенному шоку (вартість у бистроті); тяжкій артеріальній гіпотензії (САТ < 90 мм рт.ст.); тяжкій гіповолемії; тяжкій анемії; геморагічному інсульті; травмах голови; заворуваннях; аортальному та/або мітральному стенозі; закритій глаукомі; геморагічному інсульті; гіпотонії; тяжкій розладах з боку печінки та нирок. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, частіше: головний біль («нітратний головний біль»); частіше: запаморочення, сонливість. З боку серця: частіше: тахікардія. З боку судинної системи: частіше: ортостатична гіпотензія; частіше: судинний колапс. З боку травної системи: частіше: нудота, блювання. З боку шкіри та підшкірної клітковини: частіше: алергічні реакції шкіри (наприклад, висипання), короткотривале гіперемічне обличчя, перлини. Загальні порушення: частіше: астения (вартість у бистроті). По 10 мл в ампулі. №10 у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біоска Фармасютикалс ГмбХ», Німеччина. **Ревакцинація посвідчення** №14/3055/02/01 від 18.07.2013, зміни внесені 11.01.2016.

¹ Додаткову інформацію див. в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розширення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я.

² Michaelides AP, Sargisova K, Dimitrakou M, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propafenone Compared with Isosorbide Dinitrate-Propafenone in Patient with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997;

«ПРЕДСТАВНИЦТВО «АЛВОГЕН ФАРМА ТРЕЙДІНГ» ЮРП. ОТОВ», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5н, тел./факс: (044) 517 75 00, (044) 517 18 08, (044) 517 23 29

Alvogen Україна
A ZENTIVA COMPANY

✓ брадикардією (в комплексі з БКК, триметазидином або ранолозином);

✓ артеріальною гіпертензією (в комплексі з ББ та БКК);

✓ дисфункцією лівого шлуночка чи симптомною серцевою недостатністю (в комплексі з ББ, триметазидином або ранолозином, івабрадином);

✓ вазоспастичним типом стенокардії (переважно в комбінації з БКК, ББ протипоказані);

✓ мікровазкулярною стенокардією;

✓ порушеннями провідності серця (коли протипоказані ББ і БКК, які знижують частоту серцевих скорочень).

Також можливе застосування нітратів у різних антиангінальних комбінаціях пацієнтами з коморбідностями, як-от цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, обструктивне захворювання легень.

? Чи має значення вибір нітратів?

Нітрати – неоднорідна група препаратів, які відрізняються за хімічною структурою, фармакокінетичними характеристиками та потенціалом вивільнення NO (моно- й динітрати). Завдяки різноманіттю лікарських форм і дозувань ізосорбиду динітрат (ІСДН) є на сьогодні найзручнішим інструментом для персоналізації симптоматичної терапії ХКС.

Лінійка нітратів від Alvogen a Zentiva компанію в Україні дає змогу зробити правильний вибір у будь-якій клінічній ситуації. Незважаючи на пріоритет довготривалої антиангінальної терапії, ми завжди навчаємо пацієнтів мати при собі «страховку» у вигляді нітрату короткої дії. Але, згідно з опитуванням лікарів, яке провели

за підтримки фармацевтичної компанії Alvogen, з-поміж 73% пацієнтів із діагнозом стенокардії, котрі мали напади раз на місяць і частіше, на жаль тільки третині був призначений швидкодіючий нітрат і тільки в середньому після 3-го візиту до лікаря.

Ці дані свідчать про необхідність поліпшення обізнаності як лікарів, так і пацієнтів про необхідність застосування короткодіючих нітратів як засобів невідкладної самопомогі при нападах болю у грудях. Ізокет спрей надає ефективний захист хворому та є зручним, коли необхідно швидко усунути ангінальний напад. Безумовною його перевагою є швидкість дії – 30 с порівняно з 1,5-3 хв після прийому таблетованого нітрогліцерину (при порівнянні характеристик з інструкцій лікарських засобів). У клінічному дослідженні Л.І. Ольбінська та співавт. (1998) виявили, що Ізокет спрей починає діяти вже з 22-ї секунди та зупиняє напад стенокардії на 49 с швидше, ніж таблетка нітрогліцерину. Його дія триває до 2 год, що дає змогу говорити про ефект профілактики повторного нападу. Якщо додати до переваг технічну бездоганність пристрою, гігієнічність, зручність застосування, тривалий термін зберігання без потреби особливих умов, то Ізокет спрей стає очевидним лідером серед нітратів короткої дії.

Кардикет Ретард у дозуваннях 20 або 40 мг дає можливість підібрати оптимальну довготривалу терапію ХКС. Відомо, що антиангінальна активність ІСДН у 14 разів вища за таку ізосорбиду-5-мононітрату, що пояснюється відмінностями метаболізму. За рахунок двох нітрогруп молекула ІСДН має вищу реактивну

здатність і вивільнює більше NO. Із цього випливають переваги ІСДН на початку лікування, для індивідуалізації дози, при тяжких формах стенокардії та в пацієнтів із серцевою недостатністю (про що свідчать результати 5-річного дослідження V-HeFT-1). Ізосорбиду-5-мононітрату віддається перевага при лікуванні клінічно стабільних хворих із порушеннями функції печінки, оскільки він не метаболізується в ній.

? Як боротися з толерантністю до нітратів?

Профілактика толерантності до нітратів базується на принципі переривчастого прийому з витримкою інтервалів, вільних від дії препарату (безнітратний період), або інтервалів низького вмісту нітратів. Вважається, що тривалість цього періоду має бути не меншою за 6 год.

Кардикет Ретард характеризується фармакокінетикою, що дає змогу витримувати безнітратний період. ІСДН метаболізується в печінці з утворенням двох активних метаболітів – ізосорбиду-2-мононітрату з періодом напіввиведення 1,5-2 год та ізосорбиду-5-мононітрату ($T_{1/2}$ – 4-6 год). За умови прийому 1 р/добу протягом останніх 6 год концентрація препарату в крові є досить низькою, щоб відновилася чутливість судин до наступної дози.

? Коли не можна приймати нітрати?

Протипоказання до призначення нітратів досить чіткі та не часто трапляються на первинній ланці: підвищена чутливість до нітратів; гостра

недостатність кровообігу, кардіогенний шок; гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія; констриктивний перикардит, тампонада серця; тяжка гіпотензія (сistolічний тиск <90 мм рт. ст.); виражена анемія; тяжка гіповолемія.

Нітрати не можна застосовувати одночасно з інгібіторами фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) через ефект посилення гіпотензивної дії. Слід витримувати перерву між їх прийомом не менш ніж 48 год.

Отже, сьогодні нітрати є актуальним антиангінальним інструментом симптоматичної терапії ХКС і можуть застосовуватися при різних патогенетичних варіантах стенокардії: стабільній, зумовленій атеросклерозом коронарних судин, вазоспастичній і мікровазкулярній. Не менш важливими є їх сумісність з усіма іншими класами антиангінальних засобів і доведена доцільність застосування в комплексній терапії при більшості коморбідних станів, включаючи серцеву недостатність, і поліморбідній патології. Нітрати короткої дії дають пацієнтам змогу почуватися захищеними від раптових нападів стенокардії, особливо в умовах впливу додаткових тригерів, притаманних коронавірусній пандемії та самоізоляції. Нітрати довготривалої дії на додачу до антиангінальних препаратів інших фармакологічних груп дають можливість ефективно контролювати напади стенокардії та суттєво покращити якість життя хворих.

Підготував **Дмитро Молчанов**

3y

Науково-практична конференція Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні



Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»
За підтримки International Society for Vascular Health

25-27 жовтня,
м. Львів

Місце проведення: Premier Hotel Dnister
(вул. Матейка, 6)

- Сертифікати європейського та українського зразка (сумарно до 30 балів)
- Десять іноземних спікерів
- Майстер-класи та міждисциплінарні дискусії
- Школа кардіології для сімейних лікарів та молодих фахівців-кардіологів

Контакти

+380 (98) 076-76-59

+ 38 (097) 760-63-53

+380 (67) 499-83-31

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України
Конгрес присвячено до - Регистру з тиску, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які присвячуються у 2020 році - сателар заходу НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримуватимуть СЕРТИФІКАТИ про підписані аналізи

За підтримки: Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Організатори: LMT, EF; Генеральний партнер: Canon; Офіційний партнер: ACCO

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ
16-18 вересня 2020 року
Виставковий центр ACCO International Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б ст. метро «Шулявська»

ВСЬО СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	40	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	8 000	80	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІННОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 med@lmt.kiev.ua
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA