

І.В. Шклянка¹, О.А. Єпанчинцева¹, О.Й. Жарінов²¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Чи зберігається місце нітратів у лікуванні серцевої недостатності?

Наведений клінічний випадок свідчить про доцільність використання препарату з групи нітратів тривалої дії в реваскуляризованого пацієнта з багатосудинним ураженням вінцевих артерій і посиленням ознак серцевої недостатності. Згідно з чинними міжнародними настановами, призначення нітратів потрібно розглядати як доповнення до базисної терапії серцевої недостатності у випадку декомпенсації кровообігу, а також у комбінації з гідралазином при непереносимості блокаторів ренін-ангіотензинової системи, причому не лише у випадку серцевої недостатності ішемічної етіології.

Ключові слова: серцева недостатність, медикаментозне лікування, нітрати.

Посилання: Шклянка І.В., Єпанчинцева О.А., Жарінов О.Й. Чи зберігається місце нітратів у лікуванні серцевої недостатності?// Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2020.– № 2.– С. 54–57.

To cite this article: Shklianka IV, Yepanchintseva OA, Zharinov OJ. Is the place of nitrates preserved in the treatment of heart failure? *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2020;2(29):54-57 (in Ukr.).

Органічні нітрати є одними з найдавніших і найчастіше застосовуваних препаратів у кардіології. Саме з нітратів почалося успішне використання засобів з вазодилатувальною дією в лікуванні серцевої недостатності (СН). Важливо зважати на те, що для оцінки впливу на перебіг хвороби і виживання нітрати переважно порівнювали з іншими препаратами, а не плацебо [11]. У дослідженні V-HeFT нітрати в поєднанні з гідралазином поліпшили виживання пацієнтів із хронічною застійною СН протягом усього періоду спостереження і сприяли зростанню фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) через 2 місяці та через 1 рік, порівняно з празозином [1]. Утім у дослідженні V-HeFT II за участю 804 пацієнтів еналаприл у добовій дозі 20 мг виявився ефективнішим порівняно з поєднанням 300 мг гідралазину і 160 мг ізосорбиду динітрату щодо впливу на прогноз пацієнтів із СН і ФВ ЛШ менше 45 % (у середньому 29 %) [2]. Смертність через 2 роки була нижчою у групі еналаприлу ($p = 0,016$), але споживання кисню при пікових фізичних навантаженнях збільшувалося при лікуванні ізосорбиду динітратом і гідралазином

($p < 0,05$). Також у групі вазодилаторів протягом перших 13 тижнів більше зростала ФВ ЛШ ($p < 0,05$).

У чинних європейських і американських настановах можливість застосування нітратів разом з гідралазином рекомендують розглянути як доповнення до блокаторів ренін-ангіотензинової системи для поліпшення гемодинаміки та зменшення симптомів СН (клас Іа, рівень доказів В), а також як альтернативу цим препаратам при їх непереносимості (клас Ів, рівень доказів В) [8, 12]. Наголосимо, що призначення нітратів як антиішемічних засобів є також доцільним як доповнення до β -адреноблокаторів при фоновій ішемічній хворобі серця, зокрема, в реваскуляризованих пацієнтах з рефрактерною стенокардією [5].

Механізм дії нітратів у пацієнтів із СН полягає у зменшенні гемодинамічного навантаження на серце без зниження ударного об'єму. Утім проблемою для рутинного застосування цих препаратів є можливість швидкого формування толерантності. А це, своєю чергою, обумовлює обмеження тривалості терапії органічними нітратами. Показано, що регулярний прийом ізосор-

біду динітрату в дозі 10–20 мг 4 рази на добу протягом одного місяця може супроводжуватися втратою антиангінальної активності у 10–15 % хворих і зменшенням ефективності препарату в 60–70 % пацієнтів; лише у 10–15 % хворих зберігається ефект нітратів [3]. З огляду на це, для запобігання толерантності до нітратів раціональним вважають призначення препаратів з обов'язковим безнітратним періодом (не менше 8–10 год) протягом доби [6].

У нещодавно опублікованому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні з перехресними групами за участю 110 пацієнтів із СН і збереженою ФВ ЛШ рутинне застосування нітратів не супроводжувалося поліпшенням якості життя та збільшенням фізичної активності порівняно з плацебо [9, 10]. Очевидно, найбільш доцільним є використання препаратів з групи нітратів у випадку декомпенсації кровообігу. Утім тривалість терапії нітратами може залежати від багатьох факторів, зокрема від переносимості інших базисних засобів лікування СН.

Клінічний випадок

Пацієнт А., 1939 року народження, в липні 2019 р. поскаржився на задишку при незначному фізичному навантаженні (підйом сходами на перший поверх або ходьба у звичайному темпі на відстані до 200 м), сухий кашель, перебої в роботі серця. З анамнезу відомо, що скарги прогресували поступово протягом кількох місяців. У 2006 р. здійснено стентування правої коронарної артерії та обвідної гілки лівої коронарної артерії, у 2008 р. – передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (два стенти) та першої діагональної гілки, у 2010 і 2012 р. переніс гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), у 2013 р. виконано ендопротезування правого кульшового суглоба, у 2017 р. – операцію аортокоронарного шунтування (обвідної гілки лівої коронарної артерії і передньої міжшлуночкової артерії), у 2018 р. – імплантацію двокамерного частотно-адаптивного електрокардіостимулятора з приводу транзитornoї субтотальної атріовентрикулярної блокади II ступеня. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований. Дифузний зоб, еутиреоз. Подагра.

Постійно приймає бісопролол у дозі 5 мг, клопідогрель 75 мг, еплеренон 50 мг, торасемід 10 мг двічі на тиждень, доксасозин 4 мг, розувастатин 20 мг, метформін 500 мг двічі на добу. Відсутність прийому блокаторів ренін-ангіотензинової системи обумовлена виникненням сухого кашлю на тлі застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і сартанів.

Об'єктивно: загальний стан пацієнта середнього ступеня тяжкості. Задишки у спокої немає. При аускультатії серця акцент 2-го тону над аортою, систолічний шум на верхівці. Частота серцевих скорочень 70 за 1 хв, артеріальний тиск 130/90 мм рт. ст. У легенях застійних хрипів немає. Пастозність стоп та гомілок.

На електрокардіограмі – синусовий ритм, Р-кервана стимуляція шлуночків з частотою 69 за 1 хв (рисунк).

При ехокардіографічному обстеженні: аортальний клапан – стулки дещо потовщені, дрібні кальцинати на комісурах, максимальний градієнт тиску 9 мм рт. ст., мінімальна регургітація; мітральний клапан – дрібний кальцинат в основі задньої стулки, помірна регургітація; трикуспідальний клапан – помірна регургітація. Кінцеводіастолічний об'єм ЛШ 129 мл, ФВ ЛШ 59 %. Дилатація лівого і правого передсердь (кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний об'єм – відповідно 105 см³ і 94 см³). Передньозадній розмір правого шлуночка – 5,2 см, систолічний тиск у легеневій артерії – 50 мм рт. ст.

Загальний аналіз крові – без особливостей. *Біохімічний аналіз крові:* аланінамінотрансфераза – 14 Од/л, аспаратамінотрансфераза – 39 Од/л, загальний білірубін – 9,1 мкмоль/л, сечовина – 9,4 ммоль/л, креатинін – 117 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 50 мл/(хв · 1,73 м²), загальний білок – 62,5 г/л, глюкоза – 6,5 ммоль/л, сечова кислота – 620 мкмоль/л, загальний холестерин – 4,27 ммоль/л, тригліцериди – 2,31 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів високої щільності – 0,96 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 2,26 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності – 1,050 ммоль/л. Рівень натрійуретичного пептиду перевищував норму в 10,7 разу і становив 1341 пг/мл (при нормі 0–125 пг/мл).

Встановлено діагноз: Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження II функціонального класу, дифузний кардіосклероз. Стан після стентування (2006, 2008), аортокоронарне шунтування (2017). Помірна відносна мітральна недостатність. Помірна відносна трикуспідальна недостатність. Помірна легенева гіпертензія. Стан після імплантації електрокардіостимулятора (2018). Гіпертонічна хвороба III стадії (ГПМК 2010, 2012). СН ІІА зі збереженою ФВ ЛШ, III функціональний клас за NYHA.

Пацієнту було додано до лікування ізосорбід динітрат («Кардикет») у дозі 10–20 мг двічі на добу та дещо посилено сечогінну терапію – торасемід у дозі 10 мг на добу тричі на тиждень і 5 мг/добу 4 рази на тиждень, гідрохлоротіазид у дозі 25 мг на добу щоденно протягом 5 днів.

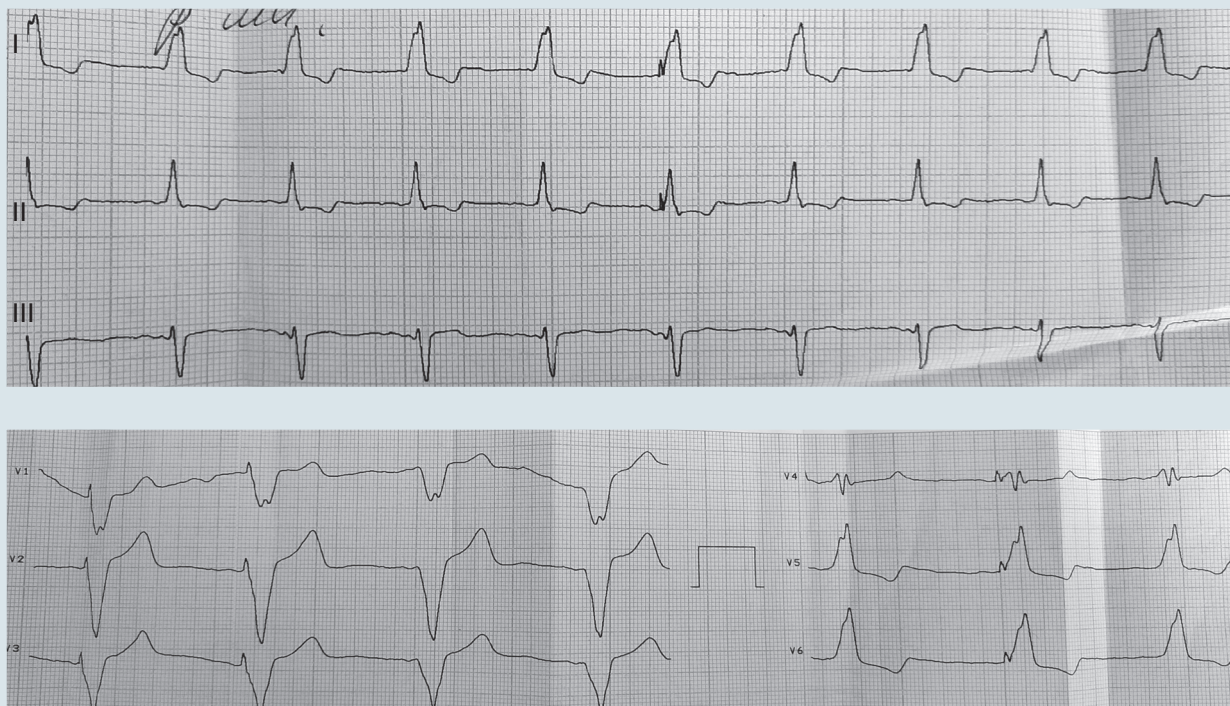


Рисунок. ЕКГ: синусовий ритм, Р-керована кардіостимуляція шлуночків

При опитуванні пацієнта вже через 7 днів його стан поліпшився – задишка при фізичному навантаженні зменшилася, сухий кашель не турбував. Рекомендовано продовжити прийом медикаментів, зокрема нітратів, у вищевказаних дозах.

При повторному огляді через 3 місяці скарг немає. Артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст., частота скорочень серця 70 за 1 хв, пульс ритмічний. У легенях дихання везикулярне, хрипів немає. набряків на гомілках та стопах немає. Рівень креатиніну зменшився до 88 мкмоль/л, сечовини – до 6,2 ммоль/л, мозкового натрійуретичного пептиду – до 626,1 пг/мл. За даними ехокардіографії, зменшився ступінь вираження мітральної та трикуспідальної регургітації, зменшився систолічний тиск у легеневій артерії (до 40 мм рт. ст.) та зменшився діаметр правого шлуночка. Зберігається дилатація обох передсердь.

Пацієнту продовжили лікування: клопідогрель 75 мг, бисопролол 5 мг, еплеренон 50 мг, торасемід 5 мг двічі на тиждень, доксазозин 4 мг, розувастатин 20 мг, метформін 500 мг двічі на добу.

Основою для застосування нітратів при СН є ефекти зменшення перед- і післянавантаження, що своєю чергою обумовлюють зниження кінцевого діастолічного тиску ЛШ і зменшення систолічного напруження його стінок. Ці препарати знижують тиск заклинювання легеневих капілярів, легеневий венозний тиск і тиск у правому передсерді, що сприяє зменшенню задишки [4]. Незважаючи на це, у клінічній практиці

можливості нітратів у лікуванні декомпенсації кровообігу використовуються недостатньо, причому переважно застосовуються внутрішньовенні форми препаратів. Водночас нетривале застосування таблетованих форм нітратів також може сприяти зменшенню ознак СН, особливо за неможливості призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Зокрема в дослідженні за участю 239 пацієнтів призначення ізосорбиду динітрату як доповнення до стандартної терапії характеризувалося сприятливим клінічним і гемодинамічним профілем у пацієнтів із СН і зниженою ФВ ЛШ [7]. Очевидно, не потрібно ототожнювати антиангінальний ефект нітратів, який з часом може зменшуватися, з більш стійкою вазодилатувальною дією цих препаратів у пацієнтів із СН.

Висновки

Наявна доказова база свідчить про можливість додавання нітратів до базисної терапії серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка або використання нітратів у комбінації з гідралазином при непереносимості блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Наведений клінічний випадок ілюструє доцільність застосування нітратів тривалої дії при посиленні ознак серцевої недостатності у реваскуляризованого пацієнта з багатосудинним ураженням вінцевих артерій.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, редагування тексту – О.Ж., О.Є.; збір матеріалу, написання тексту – І.Ш., О.Є., О.Ж.; огляд літератури – І.Ш.

Література

1. Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*– 1986.– Vol. 314.– P. 1547–1552. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
2. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure // *New Engl. J. Med.*– 1991.– Vol. 325.– P. 303–310. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
3. Elliot H. Current Issues in Cardiovascular Therapy.– Martin Dunitz, Glasgow, UK, 1997.
4. Gupta D., Georgiopoulou V.V., Kalogeropoulos A.P. et al. Nitrate therapy for heart failure: benefits and strategies to overcome tolerance // *JACC: Heart Failure.*– 2013.– Vol. 1 (Iss. 3).– P. 183–191.
5. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (3).– P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (38).– P. 2949–3003.
7. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Usefulness of isosorbide dinitrate and hydralazine as add on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 103.– P. 1113–1119.
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Redfield M.M., Anstrom K.J., Levine J.A. et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 373 (24).– P. 2314–2324.
10. Tsujimoto Tetsuro, Kajio Hiroshi. Use of nitrates and risk of cardiovascular events in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Mayo Clinic Proceedings.*– 2019.– Vol. 94.– P. 1125–1127. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.032.
11. Vizzardi E., Bonadei I., Riccardo R. et al. When should we use nitrates in congestive heart failure? // *Cardiovascular Therapeutics.*– 2013.– Vol. 31.– P. 27–31. doi: 10.1111/j.1755-5922.2012.00311.
12. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *Circulation.*– 2017.– Vol. 136.– P. e137–e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

І.В. Шклянка^{1,2}, О.А. Епанчинцева^{1,2}, О.І. Жаринов²

¹ ГУ «Інститут серця МЗ України», Київ

² Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, Київ

Сохраняется ли место нитратов в лечении сердечной недостаточности?

Клинический случай иллюстрирует целесообразность использования препарата из группы нитратов длительного действия у реваскуляризованного пациента с многососудистым поражением коронарных артерий и усилением признаков сердечной недостаточности. Согласно действующим международными рекомендациям, назначение нитратов нужно рассматривать в дополнение к базисной терапии сердечной недостаточности в случае декомпенсации кровообращения, а также в комбинации с гидралазином при непереносимости блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, причем не только в случае сердечной недостаточности ишемической этиологии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, медикаментозное лечение, нитраты.

I.V. Shklyanka^{1,2}, O.A. Yepanchintseva^{1,2}, O.J. Zharinov¹

¹ Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Is the place of nitrates preserved in the treatment of heart failure?

The clinical case demonstrates the advisability of using long-acting nitrates in a revascularized patient with multivascular lesions of the coronary arteries and increased signs of heart failure. According to current international guidelines, the use of nitrates should be considered in addition to basic therapy of heart failure in case of decompensation of blood circulation, as well as in combination with hydralazine in case of intolerance to renin-angiotensin system blockers, and not only in case of heart failure of ischemic etiology.

Key words: heart failure, drug treatment, nitrates.