

NITRÁTY NA POČÁTKU 3. TISÍCILETÍ

Tomáš Hodač

I. interní klinika FN HK a LF UK v Hradci Králové

Historie nitrátů je dlouhá a stále představují významnou skupinu léků užívanou převážně v terapii kardiovaskulárních nemocí. Zvláště pak při léčbě srdečního selhání v terénu ischemické choroby srdeční mají svoji nezastupitelnou úlohu. Většina poznatků o účinku a podávání těchto léků je všeobecně známá, avšak existují zajímavé aspekty, které postupem času upadají v zapomnění a přece nejsou nepodstatné.

Klíčová slova: nitráty, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční.

NITRATES AT THE BEGINNING OF THE 3RD MILLENIUM

Although nitrates have a long history, they still continue to be a significant group of commonly used cardiovascular drugs. Especially in the treatment of heart failure in the terrain of ischaemic heart disease, where they play an irreplaceable role. Most of the knowledge regarding the effects and administration of these drugs is generally known. However, there exist certain interesting and important aspects that are forgotten with time.

Key words: nitrates, heart failure, ischaemic heart disease.

Interv Akut Kardiol 2005;4:166–168

Od syntézy nitroglycerinu uplynulo již téměř 160 let (Ascanio Sobrero a Alfred Nobel v r. 1846). Ačkoliv bolest na hrudi jako syndrom anginy pectoris byla popsána v 2. polovině 18. století Williamem Heberdenem, nebyla tehdy ještě známa žádná adekvátní léčba. V roce 1867 byl poprvé užit amylnitrit v této indikaci Thomasem Lauder Bruntonem. K většímu rozšíření nitroglycerinu jako léku ulevujícího od typické bolesti na hrudi došlo až v roce 1879 – Nobelovi samotnému bylo předsáno užívání NTG na sklonku života v r. 1896. Sám Nobel považoval užívání NTG za paradoxní a pochyboval, že by mu substance, po které bolí hlava, mohla pomoci. Kolem roku 1950 byly syntetizovány další – moderní molekuly nitrátů. Teprve v roce 1980 byl v rámci dalších pozorování popsán EDRF – endothelial derived relaxing factor. Roku 1987 bylo publikováno v podstatě převratné zjištění, totiž že EDRF je právě NO (oxid dusnatý). Z farmakologického pohledu je tedy zajímavé, že podrobné zkoumání po více než 140 letech odhalilo vlastní mechanismus účinku nitrátů⁽¹⁾. Vzhledem k důležitosti NO v regulaci cévní stěny a řadě dalších funkcí v těle není překvapením, že v roce 1992 byl NO vyhlášen molekulou roku. V roce 1998 byla trojici vědců – Robert F Furchgott, Louis J Ignarro, Ferid Murad – za jejich objevy týkající se „oxidu dusnatého coby signální molekuly v kardiovaskulárním systému“ udělena Nobelova cena.

NO splňuje téměř ideálně podmínky pro optimální místní signalizaci v organizmu. Má velmi malou molekulu a dobře penetruje skrze bariéry a navíc má velmi krátký biologický poločas kolem 10 vteřin. Bylo zjištěno, že acetylcholin uvolněný z nervových zakončení stimuluje endotelie k tvorbě NO (NO-syntáza přeměňuje L-arginin na NO a citrulin), který pak lehce penetruje do hladkých svalových buněk a působí relaxaci cévní stěny⁽²⁾. V průběhu let byla zjištěna úloha NO při přenosu stimulů v mozku včetně podílu na paměti a čichovém vnímání, při zánětu v rámci přirozené obrany

proti bakteriím, parazitům a houbám (makrofágy vytvářejí jeho vysoké koncentrace, které pomáhají potírat infekci, ale i mohou při nekontrolovaném uvolnění prohloubit septický šok). NO také snižuje riziko vzniku trombů ovlivněním ADP-indukované agregace trombocytů, brání nádorovému bujení prostřednictvím indukce programované buněčné smrti (apoptózy) a reguluje motilitu GIT. Výzkum v této oblasti přinesl i praktické dopady – pomoci analýzy produkce NO (GTP konverze na cGMP a pyrofosfát) např. v plicích a střevě lze diagnostikovat zánětlivé procesy (colitida a další onemocnění). NO je léčebně využíván k ovlivnění plicní cévní rezistence. Není bez zajímavosti, že se NO podílí i na iniciaci erekce^(3, 4, 5).

Nitráty jsou v těle buď denitifikovány (isosorbid dinitrát se mění z 80 % na isosorbid-5-mononitrát a z 20 % na isosorbid-2-mononitrát s poločasem 4,3h resp. 2,5 h) nebo změněny deesterifikací v játrech (glycerol trinitrát), na závěr dochází k metabolismu v endotelu. Reduktáza organických nitrátů odstraňuje z léčiv nitrátovou skupinu a tím je účinně inaktivuje. First pass effect způsobuje, že nitráty mají po perorálním užití jen 10 % biologickou dostupnost. Proto klinicky používáme s výhodou i sublinguální a transdermální způsob podání. V případě parenterálního podání je nutno uvážit, že ISDN je méně lipofilní než NTG, a proto je u něj počáteční vzestup plazmatických koncentrací pomalejší – rovněž pomalejší je i ústup účinku po ukončení infuze. Z těchto faktů plyne možný profit pro pacienty přecházející na perorální nitrát či po PTCA. Naproti tomu NTG dovoluje lepší kontrolu nad začátkem a koncem účinku, čehož lze v jisté míře využít v regulaci krevního tlaku s promptním efektem. Eliminační poločasy obou léků jsou v reálu 30–40 minut u ISDN resp. 2–4 minuty u NTG⁽⁶⁾.

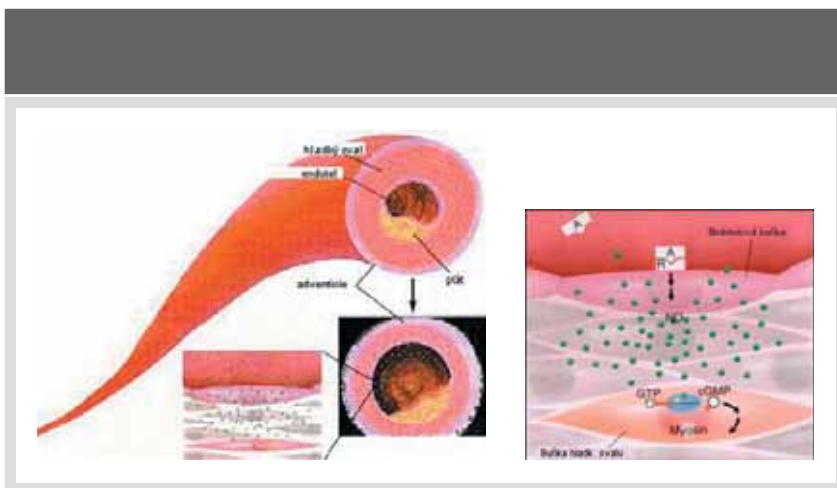
Intenzita i místo hemodynamického účinku závisí i na dávce. V nízkých dávkách dominuje dilatace žil (kapacitní řečiště) – snížení preloadu. Naopak se zvyšující se dávkou roste dilatace

tepen a arteriol (odporové řečiště) – snižuje se tak afterload a dochází k poklesu periferní cévní rezistence resp. systémového tlaku (Laplaceův zákon). V případě koronárních arterií dochází k jejich dilataci a zvýšení průtoku – především v oblasti epikardiální, včetně stenóz (na rozdíl od jiných typů léků, které mohou působit steal fenomén). Co je však neméně podstatné, průtok je dán v tomto případě i napětím stěny komor a také nepřímo nárůstem aktivity prostacyklinu (PGI₂), snížením adheze a agregace destiček a odtoku venózní krve i lymfy. Nezanedbatelný je i pozitivní vliv na průtok kolaterálami. Přímou v srdci zlepšují nitráty přes guanylylcyklázu a myosin LC (light chain=lehký řetězec) relaxaci srdeční svaloviny oproti např. Ca antagonistům, které snižují kontrakci^(2, 3).

*Vlastním intracelulárním cílovým enzymem je guanylylcykláza, závislá na přítomnosti intracelulárních sulfhydrylových skupin. Naopak zvýšená aktivita fosfodiesterázy vede ke zhroutení funkce cGMP. Tohoto efektu bylo v minulosti využito a byl tak vyvinut např. nicorandil – nitrátová látka působící uvolnění NO a otevření K⁺ kanálů.

Obecně řečeno, cílem léčby nejen chronické, ale i akutní ischemie myokardu, je zlepšit rovnováhu mezi příjmem kyslíku a požadavky na něj, případně stabilizovat aterosklerotické pláty v koronárních arteriích a snížit riziko vzniku trombu. Podle doporučení^(7, 8, 9, 10) jsou zařazeny nitráty do skupiny IB (u srdečního selhání s AP) či IC (u akutního STEMI, NSTEMI či nestabilní AP). U chronické stabilní námahové anginy pectoris jsou tyto léky používány pouze ke zmírnění symptomů a zlepšení kvality života – pozitivní vliv na dlouhodobou prognózu nebyl spolehlivě prokázán.

Klinicky tak lze predikovat pravděpodobný benefit z terapie nitráty vedoucí ke snížení ischemického postižení / velikosti IM, snížení komplikací souvisejících s IM (srdeční zástava, trombus v dutině LK, kardiogenní šok) a v ně-



kolika menších randomizovaných dvojitě slepých studiích (80.–90. léta; cca do 300 pacientů/studií) bylo prokázáno i signifikantní zlepšení nemocničního přežití u nemocných léčených kromě standardní terapie i nitráty. Bylo zjištěno, že nitráty v kombinaci s ACE-inhibitorem mají lepší klinický dopad než použití samotného ACEi, výhodou na individuálním zvážení může být i současné podání s betablokátozem po alespoň částečné rekompensaci zvláště pak v případě nežádoucí tachykardie. Shrnutím všech výhod je pak využití nitrátů např. u akutního infarktu myokardu s akutním selháním levé komory (akutní plicní edém), u nestabilní anginy pectoris (vč. vazospazmů) a podpory při PTCA, a tak jsou prakticky podávány u většiny těchto nemocných (11).

Postavení nitrátů, ačkoliv se jedná o relativně starou skupinu léčiv, se mění i dnes. Do praxe je např. kromě výše zmíněné podpůrné aplikace ISDN/NTG při PTCA (prevence koronárních spazmů během/po výkonu a myokardiální ischemie) zaváděno i využití při zjišťování koronárního blushe v rámci upřesnění myokardiální perfuze. Podání nitrátů je totiž opodstatněné i v. i. intrakoronárně (i. c. u refrakterního koronárního spazmu obv. 0,2–2 mg). Musíme totiž uvážit, že myokardiální ischemie může být způsobena přímo PTCA (insufice balonku), přičemž i tato ischemie může vést ke snížení funkce komory či k arytmiím. Na druhou stranu intrakoronární injekce malých dávek nitrátů vede sice ke zvětšení průsvitu i průtoku koronárním řečištěm, ale nemusí vést k ústupu anginy na rozdíl od systémového podání, kdy koronární průtok při stejné dávce je naopak relativně nižší avšak současně s nároky myokardu na dodávku kyslíku.

Po pozitivěch se patří uvést i některá úskalí terapie nitráty. Po dlouhodobém podávání dochází totiž k tzv. tachyfylixi – kompletní toleranci hladkého svalstva k nitrátům. Případy tachyfylixu jsou ojedinělé u ISDN oproti NTG a nepodáváme-li parenterálně nitrát déle než 48 hodin a u perorálních preparátů dodržujeme obecné doporučení asymetrického dávkování ráno a odpoledne s ponecháním času na restauraci sul-

fhydrylových skupin po zbytek dne, pak se s ním prakticky již nesetkáváme. Vlastní mechanismus zodpovědný za nitrátovou toleranci (zkříženou pro všechny preparáty) není dosud zcela definován, předpokládá se několik nezávislých mechanismů. Často jsou zmiňovány neurohumorální kontraregulace a vnitřní mechanismy cévní stěny dle typu cévy. Na intracelulární úrovni bývá popisována porušená biotransformace organických nitrátů, deplece intracelulárních sulfhydrylových skupin, snížená citlivost cílového enzymu guanylátcyklázy či zvýšená aktivita fosfodiesterázy. Co do vztahu mezi dávkou a rozvojem tolerance je *in vitro* těsná korelace mezi koncentrací nitrátu a rozvojem tolerance, ale *in vivo* je jen málo dostupných dat a ta jsou navíc rozporuplná. Navíc rozlišujeme tak zvanou pseudotoleranci, která je zapříčiněna například aktivací RAAS včetně vzestupu hladin aldosteronu, vzestupem hladiny vasopresinu, vzestupem hladin katecholaminů či nízkým intravaskulárním objemem.

Literatura

1. Ignarro LJ, Buga GM, Woods KS, Byrns RE, Chaudhuri G. EDRF produced and released from artery and veins is NO. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265–9269.
2. Murad Ferid Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1996–2000, World Scientific Publishing Co, Singapore, 2003: 210–233.
3. Ignarro LJ, Murad F Nitric Oxide: biochemistry, molecular biology, and therapeutic implications, *Advances in Pharmacology*, Volume 34, pp 1–516, Academic Press, 1995.
4. Furchgott R, Zawadzki J: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine, *Nature*, 288; 373–376: 1980.
5. Hibbs J, Trainor R, Vanin Z.: Macrophage cytotoxicity. Role for L-arginin deaminase and imino nitrogen activation to nitrate, *Science*, 235: 473: 1987.
6. Noonan PK, Williams RL, Benet LZ. Dose dependent pharmacokinetics of nitroglycerin after multiple intravenous infusions in healthy volunteers. *J Pharmacokinetics Biopharm* 13: 143–157; 1985.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: 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). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101–13.
8. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al., ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–68.
9. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671–719.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 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). *Circulation* 2002 Oct 1; 106(14): 1893–1900.
11. Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Joen T et al., *Am Heart J* 124; 1139; 1992.

Dalším opomíjeným aspektem je adsorpce nitrátů k infuzním setům (běžně z PVC). ISDN má menší adsorpci k PVC než NTG (<30 % versus <60 %) a sety z PVC tedy způsobují významné ztráty adsorpci nitrátů. Z praktického hlediska bychom tak měli s tímto dějem počítat, lze ho však ovlivnit rychlostí podání, koncentrací roztoku nitrátu, délkou infuzního setu apod. (Braunwald doporučuje titraci dávky zpočátku po cca 3–5-ti minutách – viz. guidelines^[10]).

ISDN bývá preferován ještě pro jeden fakt a to, že má téměř nulové interakce s heparinem (NTG může zvyšovat koncentraci heparinu a navíc je doporučeno sledování funkce trombocytů; u ISDN není podobná interakce známa). Pro všechny nitráty souhrnem bývá doporučováno zvážení relativních kontraindikací, jako jsou významná mitrální a aortální stenóza, stavy se zvýšeným nitrolebním tlakem, těžší porucha funkce jater či anémie, hypertyreóza.

Spíše u anorganických nitritů – dusitanů reakcí s hemoglobinem vzniká methemoglobin. U dospělých je však minimální riziko hypoxie i po vysokých dávkách organických nitrátů (teoreticky oproti kojencům, u kterých se však jejich použití nepředpokládá). V případě vážné intoxikace bývá doporučována toluidinová modř 2–4 mg/kg i. v. (Toluidinblau – toloniumchlorid, k dispozici většinou pouze na toxikologickém středisku) či v případě lehčích otrav běžně dostupná kyselina askorbová 1 g pomalu i. v.

Na závěr lze shrnout, že ačkoliv v praxi používají nitráty téměř každý lékař a jejich indikace, způsob podání a hemodynamická odezva u pacientů je dobře známa, přesto se z povědomí většiny z nás vytratil některé ne zcela nepodstatné a zajímavé údaje plynoucí z dlouhé historie nitrátů.