

ВЫБОР ТЕРАПИИ НИТРАТАМИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЫЧНЫХ ТАБЛЕТОК ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА И РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗОСОРБИД-5-МОНОНИТРАТА

В.А. Егоров, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

Выбор терапии нитратами у больных стабильной стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбида динитрата и различных лекарственных форм изосорбид-5-мононитрата

В.А. Егоров, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Изучить эффективность и переносимость различных лекарственных форм изосорбид-5-мононитрата (ИМН) у больных со стабильной стенокардией напряжения в сравнении со стандартной терапией обычными таблетками изосорбида динитрата (ИДН).

Материал и методы. В открытое рандомизированное сравнительное перекрестное исследование было включено 22 (5 женщин и 17 мужчин) больных стабильной стенокардией напряжения II или III функционального класса. Больные были разделены на три группы, каждая из которых попеременно получала в течение 4 нед каждый из исследуемых препаратов. ИДН (Нитросорбид, Нижфарм, Россия) в таблетках по 10 мг назначался 3 раза в день; ИМН (Моночинкве, Берлин-Хеми, Германия) в таблетках по 20 мг назначался 2 раза в день. Если указанные препараты через 1 нед не оказывали желаемого эффекта (по клиническим данным), то их доза удваивалась. Пролонгированная форма ИМН (Моночинкве ретард, Берлин-Хеми, Германия) в капсулах по 50 мг назначалась 1 раз в день. Эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в коротко действующем сублингвально нитроглицерине, а также по динамике толерантности к повседневной физической нагрузке.

Результаты. Исследование завершили 18 больных, 2-е выбыли из-за нарушения протокола исследования, 2-е - из-за развившихся побочных эффектов (головная боль). В группе больных, получавших ИДН в подобранной дозе, антиангинальный эффект отмечался у 15 (83,3%) пациентов: число приступов стенокардии уменьшилось на 39,6%, а потребность в коротко действующем нитроглицерине снизилась на 47,7%. Моночинкве в подобранной дозе был эффективен у 16 (88,9%) больных: число приступов стенокардии через 4 недели терапии снизилось на 60%, потребность в приеме коротко действующего нитроглицерина сократилась на 63%. Хорошая антиангинальная эффективность при приеме Моночинкве ретард отмечалась у 18 (100%) больных: число приступов стенокардии через 4 нед снизилось на 72%, потребность в приеме коротко действующего нитроглицерина снизилась в группе на 84,8%. Достоверных различий по частоте и интенсивности головной боли, развивавшейся на фоне приема исследуемых препаратов, получено не было.

Заключение. ИМН обеспечивал хороший антиангинальный эффект и был более удобным в применении: препарат умеренно пролонгированного действия (Моночинкве) было достаточно принимать 2 раза в день, а препарат значительного пролонгированного действия (Моночинкве ретард) – 1 раз в день.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат.

РФК 2008;2:19-22

The choice of nitrate therapy in patients with stable angina: comparative study of isosorbide dinitrate (in usual tablets) with isosorbide-5-mononitrate (in various presentations)

V.A. Egorov, E.V. Shilova, S.Y. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To study efficacy and tolerability of isosorbide-5-mononitrate (IMN) in various presentations in comparison with isosorbide dinitrate (IDN) in usual tablets in patients with stable angina.

Material and Methods. 22 patients (5 women and 17 men) with stable angina of II-III functional class were involved into open randomized comparative crossover study. Patients were split in 3 groups and received each of studied drugs during 4 weeks. IDN (Nitrosorbide, Nizpharm, Russia) in usual tablets 10 mg prescribed for 3 times a day administration; IMN (Monocinque, Berlin-Chemie, German) in tablets 20 mg prescribed for 2 times a day administration. After 1 week therapy the doses of IDN or IMN doubled if it was clinically necessary. Retarded presentation of IMN (Monocinque Retard, Berlin-Chemie, German) in capsules 50 mg prescribed once daily. Drug efficacy was evaluated by changes in clinical symptoms, number of angina attacks, demand in short-acting sublingual nitroglycerin as well as physical activity tolerance.

Results. After 4 weeks 18 patients completed study, 2 patients dropped out because of protocol nonobservance and 2 patients dropped out because of side effects (headache). IDN therapy in adjusted dose provided antianginal effect in 15 (83,3%) patients: a number of angina attacks decreased in 39,6%, short-acting nitroglycerin demand reduced in 47,7%. Monocinque in adjusted dose provided antianginal effect in 16 (88,9%) patients: a number of angina attacks decreased in 60%, short-acting nitroglycerin demand reduced in 63%. Monocinque Retard provided good antianginal effect in 18 (100%) patients: a number of angina attacks decreased in 72%, short-acting nitroglycerin demand reduced in 84,8%. There were not significant differences in frequency and severity of headache between studied drugs.

Conclusion. IMN therapy with both presentations (administered 1 or 2 times a day) was more convenient and effective than IDN (administered 3 times a day).

Key words: stable angina, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:19-22

Препараты из группы нитратов продолжают играть важную роль в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стабильной стенокардией напряжения. Они обладают отчетливым антиангинальным действием, улучшая переносимость больными физической нагрузки и уменьшая количество приступов стенокардии. Нитраты наряду с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция составляют три основных группы антиангинальных препаратов [1, 2].

На сегодняшний день нитраты представлены тремя препаратами (нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат) и значительно большим количеством лекарственных форм. Это создает достаточно большие трудности для практических врачей при назначении терапии, в связи с чем выбор для конкретного больного нередко оказывается неоптимальным: назначается либо недостаточно эффективная, либо недостаточно удобная терапия [3].

Как известно, при терапии нитратами должно быть соблюдено два основных принципа: лечение, с одной стороны, должно быть достаточно эффективным и предупреждать возникновение приступов стенокардии, с другой стороны, для предупреждения развития привыкания к нитратам в течение суток обязательно должны создаваться периоды, когда нитрата нет в организме (так называемые «периоды, свободные от действия нитратов») [4].

Для того чтобы соблюсти названные выше принципы терапии нитратами, врач должен четко знать особенности течения ИБС у конкретного больного (частота приступов стенокардии, особенности их возникновения), а также характеристики конкретных препаратов из группы нитратов [5, 6]. Последнее нередко бывает затруднительно, так как объективная информация об особенностях действия данной лекарственной формы нитрата обычно отсутствует (в аннотациях обычно приводятся общие свойства препарата как представителя нитратов). В связи с этим сравнительные исследования, касающиеся изучения конкретных лекарственных форм нитратов, представляются актуальными.

Цель настоящего исследования – изучить эффективность и переносимость различных лекарственных форм изосорбид-5-мононитрата (Моночинкве, Моночинкве ретард) у больных со стабильной стенокардией напряжения в сравнении со стандартной терапией обычными таблетками изосорбид динитрата (Нитросорбид).

Материал и методы

Дизайн исследования

Открытое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал форму информированного согласия на участие в исследовании.

Больные

В исследование включались больные ИБС, подтвержденной перенесенным инфарктом миокарда или данными коронароангиографии, страдающие стабильной стенокардией напряжения II или III функционального класса (ФК).

Всего в исследование было включено 5 женщин и 17 мужчин в возрасте от 40 до 78 лет, средний возраст составил $63 \pm 2,45$ года. Средняя длительность заболевания составила $7,9 \pm 2$ года. 15 больных страдали стенокардией II ФК (68%), 7 – III ФК (32%). 14 больных в прошлом перенесли инфаркт миокарда, из них 1 – повторный инфаркт миокарда. У 20 (90,9%) больных в качестве сопутствующего заболевания зарегистрирована артериальная гипертония II стадии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I-II ФК (NYHA) выявлена у 6 (27,3%).

Протокол исследования

За 7 дней до включения в исследование больному отменяли все антиангинальные препараты, кроме нитроглицерина, принимаемого под язык для купирования приступов стенокардии.

Больные были разделены на три группы, каждая из которых попеременно получала 4-недельный курс лечения каждым из исследуемых препаратов с титрованием дозы (где предусмотрено) через 1 неделю после начала лечения.

Клинические проявления заболевания и побочные эффекты исследуемых препаратов больные ежедневно регистрировали в дневнике самонаблюдения в течение всего курса лечения изучаемыми препаратами и в контрольном периоде, регистрировали количество приступов стенокардии и принятых таблеток нитроглицерина, а также количество эпизодов головной боли и ее интенсивность по 10-балльной визуально-аналоговой шкале. Кроме того, у больных на каждом визите фиксировались ЧСС, АД, ЭКГ.

Последовательность назначения препаратов определялась методом рандомизации.

Препараты

Изосорбид динитрат (Нитросорбид, «Нижфарм» - Россия) в таблетках по 10 мг назначался 3 раза в день (в 7.00, 12.00 и 19.00); изосорбид мононитрат (Моночинкве, Берлин-Хеми, Германия) в таблетках 20 мг назначался 2 раза в день (в 7.00 и 17.00). Если препарат через 1 неделю не оказывал желаемого эффекта (по клиническим данным), то его доза повышалась: Нитросорбид до 20 мг 3 раза в день, Моночинкве до 40 мг 2 раза в день; пролонгированная форма изосорбид-5-мононитрата (Моночинкве ретард, «Берлин-Хеми») в капсулах по 50 мг назначался 1 раз в день (в 7.00), титрование дозы протоколом не предусматривалось.

Анализ результатов

Эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике клинических проявлений, количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальной приеме нитроглицерина, а также по динамике толерантности к повседневной физической нагрузке. Доза препарата считалась эффективной, если через 1 неделю терапии при анализе дневников отмечалось исчезновение/уменьшение (на 50%) приступов стенокардии или их аналогов, если приступы СН сохранялись (уменьшение приступов менее 50% от исходного), то назначалась вторая доза препарата (где предусмотрено).

Полученные результаты обрабатывались в соответствии со стандартными статистическими методами с помощью программы Microsoft Excel. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли среднее значение, стандартную ошибку и отклонение, интервал вариации (минимум и максимум).

Данные представлены как $M \pm m$. Результаты первоначально обрабатывали с помощью одномерного дисперсионного анализа. Если выявляли значимые различия, то применяли парный t-критерий Стьюдента.

Результаты

Исследование завершили 18 больных, 2-е выбыли из-за нарушения протокола исследования, 2-е – из-за развившихся побочных эффектов (головная боль), на фоне приема Нитросорбида – 1, таблеток Моночинкве – 1.

Нитросорбид получали в суточной дозе 30 мг – 2-е больных (11,1%), у 16-ти больных (88,9%) потребовалось увеличение суточной дозы препарата до 60 мг. Прием Моночинкве в дозе 20 мг сохранялся у 5-ти больных (27,8%), у 13-ти больных потребовалось увеличение дозы препарата вдвое (72,2%). Моночинкве ретард назначался всем больным в дозе 50 мг/сут. Титрование дозы препарата не проводилось.

В группе больных, получавших Нитросорбид в подобранной дозе, антиангинальный эффект отмечался у 15 (83,3%) пациентов: число приступов стенокардии уменьшилось на 39,6%, а потребность в нитроглицерине снизилась на 47,7%.

Моночинкве в подобранной дозе был эффективен у 16 (88,9%) больных: число приступов стенокардии через 4 недели терапии снизилось на 60%, потребность в приеме нитроглицерина сократилась на 63%.

Хорошая антиангинальная эффективность при приеме Моночинкве ретард отмечалась у 18 (100%) больных: число приступов стенокардии через 4 недели снизилось на 72%, потребность в приеме нитроглицерина снизилась в группе на 84,8%.

Более подробные данные о клинической эффективности исследованных препаратов в различные периоды лечения приведены в табл. 1 и 2.

Во время исследования в группе Нитросорбида побочный эффект (головная боль) был отмечен у всех пациентов. Как описано выше, 1 пациент был вынужден отказаться от дальнейшего лечения из-за интенсивной головной боли, возникшей на фоне лечения исследуемым препаратом, еще 3 больных оценили умеренно выраженную головную боль, развившуюся в ответ на проводимую терапию, как побочный эффект, остальные 15 пациентов не связывали головную боль низкой интенсивности с приемом препарата.

Такая же тенденция отмечалась в отношении частоты и интенсивности головной боли и на фоне лечения таблетками Моночинкве. 15 пациентов хорошо переносили проводимое лечение, 1 больной выбыл из-за интенсивной головной боли, у троих пациентов развившаяся головная боль (умеренно выраженная) была оценена как побочный эффект.

В группе, получавшей Моночинкве ретард, выбывания не было. У 3 пациентов побочным эффектом ста-

Таблица 1. Число приступов стенокардии в различные периоды лечения ($M \pm m$)

Группа терапии	Исходно (n=18)	Через 1 нед	Через 4 нед
Нитросорбид	4,9±0,7	3,3±0,6*	2,9±0,6**
Моночинкве	4,9±0,8	3,2±0,8**	1,9±0,6***
Моночинкве ретард	5,5±0,8	2,1±0,5*** #	1,5±0,4***

* - p<0,05, ** - p<0,01 *** - p<0,001 – значимость различий по отношению к исходным показателям;
- p<0,05, # # - p<0,01 – значимость различий между препаратами по отношению к Нитросорбиду.

Таблица 2. Потребность в НТГ (таблетки) в различные периоды лечения ($M \pm m$)

Группа терапии	Исходно (n=18)	Через 1 нед	Через 4 нед
Нитросорбид	4,5±0,7	3,2±0,7	2,3±0,6*
Моночинкве	5,0±1,1	2,1±0,5**	1,8±0,5**
Моночинкве ретард	4,7±0,7	1,6±0,4** #	0,7±0,2*** #

* - p<0,05, ** - p<0,01 *** - p<0,001 – значимость различий по отношению к исходным показателям;
- p<0,05, # # - p<0,01 – значимость различий между препаратами по отношению к Нитросорбиду.

ла головная боль (умеренно выраженная), однако 15 пациентов из группы самостоятельно оценили переносимость и эффективность исследуемого препарата как хорошую (табл. 3).

Достоверных различий по частоте и интенсивности головной боли, развившейся на фоне приема исследованных препаратов, получено не было.

Обсуждение

Проведение сравнительных исследований с разными препаратами одной группы в тех случаях, когда в арсенале врача имеется большой выбор таких препаратов, представляется актуальной задачей. Именно такая ситуация в настоящее время сложилась с нитратами. Как уже отмечалось, эти препараты очень широко представлены на фармацевтическом рынке, причем среди них могут выявляться весьма существенные различия [6]. Все это создает практическому врачу значительные трудности при выборе препарата из группы нитратов. Поэтому получение объективной информации, ка-

Таблица 3. Переносимость терапии

Побочные эффекты	Нитросорбид	Моночинкве	Моночинкве ретард
Интенсивная головная боль	1 (выбыл)	1 (выбыл)	0
Умеренно выраженная головная боль	3	3	3
Головных болей не отмечалось	15	15	15

сающейся каждого из таких препаратов, имеет большое практическое значение.

В настоящем исследовании с помощью строго спланированного протокола (рандомизированное перекрестное исследование) была объективно оценена эффективность и переносимость нескольких способов лечения стабильной стенокардии напряжения различными препаратами нитратов: обычными таблетками изосорбид динитрат (Нитросорбид) и обычными таблетками изосорбид-5-мононитрат (Моночинкве), которые назначали несколько раз в день, и изосорбид-5-мононитратом значительно пролонгированного действия (Моночинкве ретард), который назначали 1 раз в день. Важно, что все способы назначения были прерывистыми, так как подразумевали создание периода, свободного от действия нитрата, в ночное время (нитросорбид, хотя и назначался 3 раза в день, но последний раз принимался в 19:00, т.е. к ночи его действие должно было закончиться).

Исследование показало, что при приеме изосорбид-5-мононитрата значительно пролонгированного действия (Моночинкве ретард) наблюдался выраженный антиангинальный эффект, который превосходил эффект изосорбида динитрата (Нитросорбид) практически в 2 раза, а потребность в приеме нитроглицерина для купирования приступов стенокардии в группе снизилась на 70%. Необходимо отметить, что Моночинкве ретард назначался 1 раз в день и протокол исследования не предусматривал титрование дозы этого препарата. Этого оказалось достаточным, чтобы обеспечить антиангинальный эффект в течение всего периода дневной активности больных.

Проведенное исследование показало также, что наиболее частое побочное действие нитратов – головная боль – на фоне применения Моночинкве ретард регистрировалось не чаще, чем при применении Нитросорбида и не требовало отмены терапии. Это вполне согласуется с полученными нами ранее данными о переносимости препаратов изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия в сравнении с препаратами изосорбида динитрата умеренно пролонгированного действия [7, 8].

Дополнительно мы сопоставили полученные данные с результатами ранее проведенного исследования по аналогичному протоколу с препаратом изосорбида динитрата пролонгированного действия (Кардикет, Шварц Фарма АГ, Германия). В качестве сравнения Кардикет был выбран как один из представителей этого класса препаратов, часто назначаемый в поликлинических условиях. Сравнимые группы достоверно не различались по возрасту и тяжести заболевания [8].

При анализе полученных данных (Табл. №4, 5) оказалось, что Кардикет достоверно уступает по эффек-

тивности табл. Моночинкве и Моночинкве ретард как по снижению потребности в приеме НГ, так и по уменьшению количества приступов стенокардии.

Заключение

Таким образом, полученные данные демонстрируют сопоставимость эффектов различных нитратов пролонгированного действия, используемых как в виде изосорбида динитрата, так и в виде изосорбида-5-мононитрата. Показано, что применение препаратов группы ИМН предпочтительнее, т.к. они могут обеспечить лучшую приверженность лечению: препарат умеренно пролонгированного действия (Моночинкве) было достаточно принимать 2 раза в день, а препарат пролонгированного действия (Моночинкве-ретард) – 1 раз в день, при этом достигая хорошей антиангинальной эффективности.

Таблица 4. Динамика приступов стенокардии в различные периоды лечения

Препарат	До лечения	Через 1 неделю	Через 4 недели	Δ%
	M±m	M±m	M±m	
Моночинкве	4,9±0,8	3,2±0,8	1,9±0,6	60,2
Моночинкве ретард	5,5±0,8	2,1±0,5	1,5±0,4	72,1
Кардикет	6,9±1,6	5,3±1,3	3,1±0,9	54,4

Таблица 5. Динамика потребности НГ в различные периоды лечения

Препарат	До лечения	Через 1 неделю	Через 4 недели	Δ%
	M±m	M±m	M±m	
Моночинкве	5,0±1,1	2,1±0,5	1,8±0,5	63
Моночинкве ретард	4,7±0,7	1,6±0,4	0,7±0,2	84,8
Кардикет	5,5±1,4	3,5±1,2	2,1±0,7	59,7

Литература

1. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines 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. J Am Coll Cardiol 2003;41:159-68.
2. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997;18:394-413.
3. Wiest F.C., Bryson C.L., Burman M. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. Am J Med 2004;117:234-41.
4. Abrams J. Management of myocardial ischemia: role of intermittent nitrate therapy. Am Heart J. 1990;120:762-5.
5. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваск тер профилактик 2002;(1):76-83.
6. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Кокурина Е.В. и др. Проблема толерантности к нитратам и пути ее решения у больных стенокардией напряжения. Тер арх 1993;65(9):34-40.
7. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., и др. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм – обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск тер профилактик 2003;(2):53-7.
8. Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Лечащий врач. 2005;(4):39-41.