

Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное, сравнительное изучение изосорбида-5-мононитрата продленного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Ю.Э. Семенова, Е.В. Алимova, Н.А. Дмитриева, М.П. Козырева, И.П. Коняхина, Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Optimized antianginal therapy: a randomized, comparative study of long-acting isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease and stable effort angina.

Yu.E. Semenova, E.V. Alimova, N.A. Dmitrieva, M.P. Kozyreva, I.P. Konyakhina, Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Цель. Сравнить эффективность и переносимость регулярной терапии двумя нитратами – препаратом изосорбида динитрата умеренно пролонгированного действия и препаратом изосорбида-5-мононитрата значительно пролонгированного действия, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных с доказанной ИБС: 4 женщины, 26 мужчин; средний возраст 50,5 лет. У 21 больного в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), из них у 3 – повторный ИМ. У 6 больных на коронароангиографии – стеноз $\geq 75\%$, по крайней мере в одной коронарной артерии. Средняя длительность заболевания стабильной стенокардией – 8,2 лет; 21 больной – II функциональный класс (ФК), 9 больных – III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Фармакодинамические исследования проводились больным на фоне приема плацебо, изосорбида-5-мононитрата, изосорбида динитрата (на фоне регулярного приема). Оценка антиангинального и антиишемического эффектов препаратов по увеличению продолжительности физической нагрузки (ФН) до появления приступа стенокардии средней интенсивности на 120 с и более по сравнению с плацебо. Лечение каждым препаратом проводилось в течение 4 недель, контрольный период между курсами – 7 дней.

Результаты. Все больные получали лечение в индивидуально подобранных эффективных дозах. Регулярный прием исследуемых препаратов в подобранных дозах вызывал статистически значимое увеличение всех показателей переносимости ФН через 1 час после приема препаратов по сравнению с плацебо. На фоне приема изосорбида-5-мононитрата зарегистрировано 14 побочных эффектов, изосорбида динитрата – 18.

Заключение. Назначение изосорбид-5-мононитрата 1 раз в день больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в индивидуально подобранной дозе давало отчетливый антиангинальный эффект в течение дня, хорошо переносилось больными и не вызывало клинических признаков привыкания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, нитраты, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат.

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: oganov@online.ru

Aim. To compare effectiveness and tolerability of a regular treatment with two nitrates – moderately long-acting isosorbide dinitrate and very long-acting isosorbide-5-mononitrate – in patients with coronary heart disease (CHD) and stable effort angina.

Material and methods. The study included 30 patients with verified CHD: 4 females, 26 males; mean age 50.5 years. In total, 21 participants had myocardial infarction (MI) in anamnesis, including 3 with recurrent MI. At coronarography, 6 individuals had coronary stenosis of $\geq 75\%$, in at least one artery. Mean duration of stable angina was 8.2 years; 21 patients had functional class (FC) II angina, and 9 – FC III angina, by Canadian Cardiology Association's classification. Pharmacodynamics was studied in placebo, isosorbide-5-mononitrate, and isosorbide dinitrate treatment regimens. Antianginal and antiischemic effects were assessed by increased physical stress (PS) tolerance – increased time before moderately intensive angina episode, by at least 120 s, comparing to placebo. Each drug was administered for 4 weeks, control period between the courses lasted for 7 days.

Results. All patients regularly received individually selected doses of antianginal medications. The therapy was associated with statistically significant increase in all PS tolerance parameters, measured one hour after medication's intake, comparing to placebo. Isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate treatment was associated with 14 and 18 adverse events, respectively.

Conclusion. In CHD patients with FC II-III stable effort angina, isosorbide-5-mononitrate therapy (in an individual dose, once per day) demonstrated a clear, sustained antianginal effect, was well-tolerated, and did not cause clinically manifested tolerance.

Key words: Coronary heart disease, effort angina, nitrates, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate.

Терапия антиангинальными препаратами является важной составляющей частью комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время различают три основные группы антиангинальных препаратов: β -адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК) и нитраты.

ББ как средства, способные улучшать прогноз ИБС, являются обязательным компонентом лечения таких больных. Однако их антиангинальное действие нередко оказывается недостаточным [4]. В ряде случаев прием ББ может быть противопоказан. Поэтому назначение нитратов и/или АК либо в дополнение к ББ, либо в качестве монотерапии является необходимым для эффективного лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [3]. Нитраты обладают отчетливым антиангинальным действием, в среднем не уступающим таковому у ББ и АК. Однако их характерные нежелательные и побочные эффекты, в первую очередь появление головной боли и развитие привыкания, несколько ограничивают их применение [5].

В настоящее время существует большое количество различных лекарственных форм нитратов. Это значительно усложняет задачу практического врача при назначении эффективного и безопасного лечения пациенту. Какой препарат должен выбрать практический врач, чтобы уменьшить количество побочных эффектов и повысить приверженность пациента лечению?

Цель настоящего исследования – сравнить эффективность и переносимость регулярной терапии двумя нитратами – препаратом изосорбида динитрата умеренно пролонгированного действия (Нитросорбид) и препаратом изосорбида-5-мононитрата значительно пролонгированного действия (Эфокс® Лонг, Шварц Фарма АГ, Германия) у больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное, плацебо-контролируемое исследование.

Протокол одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

В исследование были включены 30 больных с доказанной ИБС, из них 4 женщины и 26 мужчин в возрасте 63-78 лет, средний возраст составил 50 лет. ИБС была подтверждена перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или данными коронароангиографии (КАГ). 21 больной в прошлом перенес ИМ, из них 3 – повторный ИМ. У 6 больных при КАГ во всех случаях было выявлено наличие стеноза $\geq 75\%$, по крайней мере в одной коронарной артерии.

Средняя длительность заболевания составила 8,2 года. Больные страдали стабильной стенокардией напряжения II (n=21) и III (n=9) функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Части больным выполнены пробы с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле для оценки эффекта препаратов. У этих больных дополнительным критерием включения явилось наличие положительного результата пробы с ФН на тредмиле – развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося появлением горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной > 1 мм на расстоянии 80 мс от точки j, и хорошая

воспроизводимость ФН. Нагрузочные пробы на тредмиле проводились по ступенчатому протоколу; продолжительность каждой ступени – 3 минуты. После проведения стандартной пробы каждому больному подбирали такую индивидуальную ступень ФН, при которой продолжительность ее была не < 3 минут, но не > 7 минут [1].

В исследование не включены больные: с нестабильной стенокардией, перенесшие ИМ < 3 месяцев, со сложными нарушениями ритма и проводимости, с сердечной недостаточностью (СН) III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), артериальной гипертензией (АГ), требующей регулярного приема антигипертензивных препаратов, с почечной и печеночной недостаточностью в стадии декомпенсации, с плохими воспроизводимостью проб с ФН и переносимостью нитратов (по данным анамнеза).

Использовались препараты – изосорбида мононитрат (Эфокс® Лонг) в ретард-капсулах по 50 мг, в качестве препарата сравнения – изосорбида динитрат (Нитросорбид) в таблетках по 10 мг, выпускаемый фирмой «Нижфарм», Россия, назначался по 1 таблетке 3 раза в день.

При первом посещении пациентом клиники собирался анамнез, измерялось артериальное давление (АД), регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Больному отменяли все антиангинальные препараты кроме нитроглицерина, принимаемого под язык для купирования приступов стенокардии, на 7 дней (контрольный период). Пациенту выдавали дневник, где он должен был фиксировать количество приступов стенокардии и использованных таблеток нитроглицерина в неделю, а также число приступов головной боли в неделю и их интенсивность по 10-балльной шкале.

Все больные были рандомизированы в две группы по 15 человек. Первой группе больных в начале и в конце каждого курса терапии выполнялись фармакодинамические исследования (ФДИ), включающие пробы с ФН на тредмиле через 1 ч и 6 ч после приема плацебо или исследуемого препарата. Перед нагрузочными тестами пациентам измерялось АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), а также регистрировалась ЭКГ в покое. У второй группы больных оценка эффекта препаратов осуществлялась только исходя из клинических данных – по количеству приступов стенокардии и количеству принятых таблеток нитроглицерина в неделю.

ФДИ проводились больным на фоне приема плацебо (в начале курса терапии), изосорбида-5-мононитрата, изосорбида динитрата (на фоне регулярного приема). Последовательность назначения препаратов определялась методом рандомизации. Воспроизводимость проб с ФН у каждого пациента оценивалась сравнением 2 проб, проведенных на фоне плацебо. Пробы считались воспроизводимыми, если разница продолжительности ФН, выполненных на тредмиле, не превышала 1 мин или составляла 20%.

Антиангинальный и антиишемический эффекты препаратов оценивались по увеличению продолжительности ФН до появления приступа стенокардии средней интенсивности ≥ 120 с по сравнению с плацебо.

Лечение каждым препаратом продолжалось в течение 4 недель, контрольный период между курсами – 7 дней.

Каждый препарат назначался в начальной дозе, через неделю больной приходил на визит к врачу. Если препарат

не оказывал ожидаемого эффекта (отсутствие существенного уменьшения количества приступов стенокардии), то его доза повышалась. Нитросорбид назначался по 10 мг 3 раза в сутки (7.00, 12.00 и 19.00 часов), при отсутствии эффекта – по 20 мг 3 раза в день; Эфокс® Лонг – по 50 мг в 8.00 один раз в сутки, при отсутствии эффекта – 100 мг.

Результаты оценивали с помощью стандартных методов вариационной статистики, используя пакет анализа данных программы STATISTICA 6.0. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок), так и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента и др.).

Результаты исследования

Исследование завершили 29 больных, 1 больной выбыл из-за нарушения протокола исследования.

Нитросорбид принимали в суточной дозе 30 мг – 19 больных (65,5%), в дозе 60 мг – 10 (34,5%), Эфокс® Лонг в дозе 50 мг/сут. назначался 21 больному (72,4%), в дозе 100 мг/сут. – 8 больным (27,6%).

По усредненным данным, регулярный прием исследуемых препаратов в подобранных дозах вызывал статистически значимое увеличение всех показателей переносимости ФН через 1 час после приема препаратов по сравнению с плацебо. Через 6 часов после приема очередной дозы Нитросорбида были получены статистически достоверные различия с плацебо только по одному показателю переносимости ФН – продолжительности пробы до возникновения депрессии сегмента ST глубиной >1 мм. Эфокс® Лонг через 6 часов после приема статистически значимо увеличивал все показатели: продолжительность ФН до появления приступа стенокардии, общую продолжительность пробы с ФН и продолжительность пробы до возникновения депрессии сегмента ST глубиной >1 мм (рисунок 1).

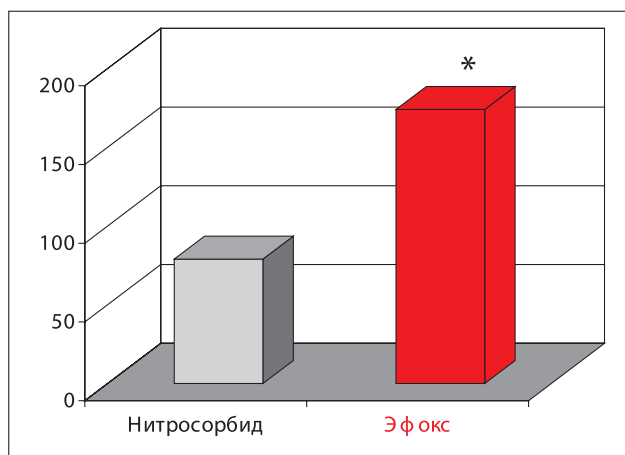
Эти данные свидетельствуют о более продолжительном действии Эфокса® Лонг по сравнению с Нитросорбидом.

Влияние исследуемых препаратов на гемодинамические показатели было типичным для этого класса. Они вызывали снижение АД. Оба препарата несколько увеличивали ЧСС, измеренную в состоянии покоя перед проведением пробы с ФН, но эти различия не были статистически достоверными (таблица 1).

Количества приступов стенокардии и потребляемых таблеток нитроглицерина достоверно снизились на фоне лечения каждым из препаратов по сравнению с плацебо. Достоверно

ные различия между исследуемыми препаратами по этим показателям отсутствовали.

Переносимость препаратов и побочные действия В процессе исследования у 19 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные и побочные явления, при этом у 6 они появились на фоне приема обоих препаратов. На фоне приема Эфокса® Лонг было зафиксировано 14 побочных эффектов, нитросорбида – 18. Зарегистрированные во время исследования побочные реакции и их частота представлены в таблице 2.



Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий между Нитросорбидом и Эфоксом® Лонг.

Рис. 1 Прирост продолжительности ФН (с) через 6 часов после приема исследуемых препаратов по сравнению с плацебо.

Наиболее часто отмечаемое побочное действие – головная боль, явно связанная с приемом препарата. При детальном анализе этого побочного явления по данным дневников пациентов, было показано более редкое его возникновение и низкая интенсивность на фоне приема Эфокса® Лонг по сравнению с таковыми при назначении Нитросорбида. Через неделю после начала лечения исследуемыми препаратами количество приступов головной боли нарастало примерно одинаково, а раз-

личия появились при длительном приеме. На фоне Нитросорбида их количество продолжало расти, а при приеме Эфокса® Лонг снижалось.

Развившиеся побочные эффекты не были серьезными, не требовали коррекции или отмены терапии ни в одном случае.

В ходе исследования больным предлагали оценить эффективность и переносимость препаратов как «хорошие», «средние» и «плохие» (таблица 3). Следует отметить, что большинство больных оценили переносимость и эффективность Эфокса® Лонг как «хорошие».

Обсуждение

Результаты исследования показали, что изосорбида-мононитрат (Эфокс® Лонг), назначаемый в эффективной дозе 50-100 мг/сут. при однократном приеме у больных со стенокардией напряжения, вызывал достоверное увеличение продолжительности пробы с ФН на тредмиле и уменьшение признаков ишемии миокарда, т.е. обладал отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием. Это действие Эфокса® Лонг сопоставимо по выраженности с эффектом стандартных таблеток изосорбида динитрата (Нитросорбида), наиболее часто использующихся для кратковременной профилактики приступов стенокардии у больных ИБС [2].

При этом Эфокс® Лонг обладал значительно более длительным эффектом по сравнению с Нитросорбидом, что дало возможность назначать его 1 раз в сутки (утром). Для достижения такого же эффекта Нитросорбида его необходимо было назначать 3 раза в сутки. Различия в длительности действия Эфокса® Лонг и Нитросорбида были продемонстрированы не только с помощью субъективного метода – подсчета приступов стенокардии, но и с помощью проб с дозированной ФН на тредмиле, показавших существенно более выраженный эффект Эфокса® Лонг через 6 часов после его приема.

Важно, что терапия Эфоксом® Лонг была не только более удобной для пациента – воз-

Таблица 1

Динамика изменения ЧСС по сравнению с плацебо

	Плацебо		Нитросорбид		Плацебо		Эфокс® Лонг	
	1ч	6ч	1ч	6ч	1ч	6ч	1ч	6ч
ЧСС исх.	73 ± 2	76 ± 2	75 ± 3	76 ± 3	75 ± 2	76 ± 2	74 ± 2	76 ± 2
ЧСС макс.	108 ± 2	106 ± 2	115 ± 4	109 ± 3	108 ± 2	106 ± 2	114 ± 3	114 ± 3

Таблица 2

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Эфокс®Лонг	Нитросорбид
Головная боль	9	15
Боль в глазах яблоках	1	-
Тяжесть в голове	1	-
Тошнота, рвота	1	-
Боль в правом подреберье	1	-
Слабость	1	1
Дискомфорт в эпигастрии	-	1
Чувство нехватки воздуха	-	1
Всего:	14	18

Примечание: цифры в таблице обозначают количество случаев возникновения побочного эффекта.

Таблица 3

Оценка эффективности и переносимости препаратов больными

Оценка препарата	Эффективность		Переносимость	
	Эфокс®Лонг	Нитросорбид	Эфокс®Лонг	Нитросорбид
хорошая	22	17	20	20
средняя	6	11	5	6
плохая	1	1	4	3

Примечание: цифры в таблице обозначают количество больных, давших оценку препарату.

возможность однократного приема, но и лучше переносилась больными. Это можно оценить по более редкому возникновению наиболее типичного побочного эффекта нитратов – головной боли, которая реже возникала при назначении Эфокса®Лонг.

Регулярное применение Эфокса®Лонг согласно клиническим данным не вызывало развития привыкания.

Таким образом, назначение изосорбида-5-мононитрата (Эфокса®Лонг) 1 раз в сутки больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в индивидуально подобранной дозе (50-100 мг) давало отчетливый антиангинальный эффект в течение суток, в целом хорошо переносилось больными и не способствовало появлению клинических признаков привыкания.

Литература

1. Марцевич С.Ю. Рефрактерность к антиангинальным препаратам и развитие толерантности к ним у больных ишемической болезнью сердца. Способы выявления. Клиническая значимость. Возможность предупреждения. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1994.
2. Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е., Кутишенко Н.П.. Преходящая ишемия миокарда при хронической ишемической болезни сердца: способы выявления и стратегия лечения. Тер архив 2003; 1: 69-71.
3. 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. JACC 1999; 33: 2092-198.
4. Parmley WW. Optimal treatment of stable angina. Cardiology 1997; Suppl. 88: 27- 31.
5. Thadani U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 735-42.

Поступила 10/06–2005