

К вопросу об эффективности и безопасности изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Несмотря на появление большого количества современных антиангинальных препаратов, органические нитраты в кардиологии остаются востребованными и с успехом используются как для купирования острых ишемических кризов, так и для профилактики их возникновения. Для длительного применения нитраты чаще назначают больным старших возрастных групп (регулярный приём).

Так, согласно исследованию, в котором приняли участие 5125 амбулаторных пациентов, проживающих в штате Флорида (США), средний возраст больных стабильной стенокардией в этом регионе составляет 69 лет; 65 % респондентов для лечения стенокардии постоянно принимают по назначению врача более одного препарата, причем чаще других используются органические нитраты (61 % больных) и антагонисты кальция (46 %) [1]. По окончании фармакоэпидемиологического исследования Angina Treatment Pattern (17 регионов Российской Федерации, 1653 пациента) было установлено, что монотерапию стабильной стенокардии в РФ получают менее 25 % больных, в остальных случаях предпочтение отдается комбинированной терапии антиишемическими средствами. Наиболее широко назначаемой группой являются пролонгированные нитраты (87,3 %). Из комбинаций чаще других используется сочетание нитратов и β -адреноблокаторов (43,4 %), затем – нитратов и антагонистов кальция (16,2 %) или препараты из трех указанных групп одновременно (15,6 %). Средняя суточная доза изосорбид-5-моонитрата оказалась равной 40 мг, что зачастую не соответствовало тяжести состояния больного [2]. При этом более высокие дозы не назначались, в т. ч. из-за опасений развития побочных эффектов.

С тех пор как в литературе в 1985 г. была опубликована первая информация об изосорбид-5-моонитрате с замедленным высвобождением, появилось множество доказательств эффективности и безопасности этой лекарственной формы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в качестве средства для длительного лечения.

Регулируемое постепенное поступление действующего вещества в кровоток дает выгодные фармакокинетические преимущества. Как правило, 30 % препарата сразу поступает в системный кровоток, остальные 70 % высвобождаются постепенно и способствуют поддержанию эффектив-

ной плазменной концентрации. Действие наступает через 30 минут после перорального приёма и продолжается 17 часов. Антиангинальный эффект изосорбид-5-моонитрата с замедленным высвобождением в дозе 50–100 мг, по некоторым оценкам, эквивалентен:

- действию обычного изосорбид-5-моонитрата или изосорбида динитрата в дозе 10–20 мг 2–3 раза в сутки;
- действию пролонгированной формы нифедипина в дозе 20 мг 2–3 раза в сутки.

Как минимум в течение 13 месяцев не наблюдаются случаев клинически значимой толерантности при условии правильного приёма; при необходимости отмены препарата синдром «рикошета» и эпизоды ишемии регистрируются крайне редко [3].

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании, включавшем 44 больных со стабильной стенокардией напряжения, изучалась эффективность применения двух форм – таблеток изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением по 60 мг один раз в день и обычной формы препарата. После вводного периода продолжительностью в одну неделю, во время которого больные не получали нитраты, они были распределены в группы приёма пролонгированного изосорбид-5-моонитрата по 60 мг один раз в день или обычного изосорбид-5-моонитрата по 20 мг два раза в день в течение двух недель. Вслед за этим следовал промежуточный период с получением плацебо всеми испытуемыми в течение недели, после которого больные в течение двух недель получали альтернативный препарат. Применение обеих форм изосорбид-5-моонитрата по сравнению с плацебо сопровождалось статистически значимым увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста до снижения сегмента ST на 1 мм и более. Однако время до развития приступа стенокардии статистически значимо возрастало только на фоне применения изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением. Кроме того, за две недели применение этой лекарственной формы приводило к более выраженному увеличению общей продолжительности выполнения нагрузочного теста [4].

Одной из причин широкого использования нитратов в кардиологической практике является выраженное положительное влияние этой группы препаратов на качество жизни – обобщенный показатель, дающий совокупное представление о физическом, социальном и психоэмоциональном благополучии пациента и отражающий его социальные, познавательные, физические и сексуальные способности [5]. При оценке качества жизни больных стенокардией уделяют внимание степени устранения болевого синдрома, изменению двигательной (физической) активности, психоэмоционального статуса. Главным методом получения данных о динамике указанных показателей жизни является анкетирование, основанное на изучении ощущений самого пациента: самооценке здоровья, функциональных возможностях, общем благополучии, выраженных в баллах, шкалах или индексах. Более сложным является анализ влияния тех или иных препаратов на выживаемость больных и частоту госпитализаций.

Качество жизни многих больных стенокардией остается низким в связи со значительными ограничениями (в т. ч. самоограничениями) в быту из-за возникающих ангинозных приступов. Наиболее часто отмечается нехватка энергии, недостаточный сон, снижение физической подвижности, психическое беспокойство. Согласно результатам опроса больных, большая часть отмечает улучшение качества жизни на фоне однократного при-

ёма пролонгированной формы изосорбид-5-моонитрата в сравнении с другими нитратами [6]. В исследованиях, посвящённых сравнению изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением и обычной его лекарственной формы, было показано, что именно препарат с контролируемым высвобождением активного вещества лучше влияет на такие показатели качества жизни, как подвижность, психическое равновесие и удовлетворенность жизнью [7].

Показано, что при комбинированном лечении стабильной стенокардии изосорбид-5-моонитрат с контролируемым высвобождением позволяет избежать или минимизировать многие побочные эффекты, которые ассоциируются с приёмом нитратов, особенно в высоких дозах. В исследовании Dutch Mononitrate Quality of Life (453 пациента, продолжительность 6 месяцев) было продемонстрировано, что применение высокой дозы изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением (100 мг один раз в день) приводит к более выраженному улучшению функционального класса стенокардии по критериям Нью-Йоркской классификации в сравнении со средней дозой (50 мг один раз в день) [8]. Приём более высокой дозы сопровождался также статистически большим улучшением качества жизни. Благодаря особенностям фармакокинетики препарата переносимость обоих режимов терапии оказалась аналогично высокой: использование дозы 100 мг по сравнению с 50 мг не сопровождалось увеличением частоты развития побочных эффектов, включая рикшетную стенокардию перед приёмом следующей дозы (так называемый эффект нулевого часа). В том же исследовании показано, что однократный приём пролонгированного изосорбид-5-моонитрата ассоциируется с более выраженными положительными изменениями качества жизни по сравнению с применением изосорбид-5-моонитрата несколько раз в день [9].

В одном из крупных исследований (1350 больных) продемонстрировано, что на терапию пролонгированными моонитратами лучше отвечают те пациенты со стабильной стенокардией, у которых отмечается сопутствующая гиперхолестеринемия или сахарный диабет, что может быть связано с непосредственным замещением недостатка NO [10]. Ретроспективный анализ исследования Dutch Mononitrate Quality of Life показал, что пациенты со стенокардией и сопутствующими гиперхолестеринемией и/или сахарным диабетом лучше пере-

носили нитраты при переходе с двукратного на однократный приём в сутки пролонгированных форм, в т. ч. изосорбид-5-моонитрата. После трёхмесячного приёма препаратов органических нитратов именно в таком режиме оказалось, что предложенная схема у данной категории больных является предпочтительной. Согласно данным специально подготовленных опросников, пациенты обозначенной выше группы отмечали большую удовлетворенность жизнью и улучшения в психологической сфере, меньшее число ангиальных приступов и неблагоприятных побочных реакций [11]. В меньшей степени подобные положительные сдвиги отмечались в подгруппах лиц с ожирением, с нецелевым уровнем артериального давления, а также злоупотребляющих курением.

Применение ретардированного изосорбид-5-моонитрата один раз в день по сравнению с многократным приёмом обычных форм сопровождается более высокой приверженностью к выполнению предписанного режима терапии и экономической эффективностью. Согласно литературным данным, комплаентность пациентов со стабильной стенокардией напряжения при приёме изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением выше, чем при приёме других нитратов. Благодаря этому облегчается контроль комбинированной лекарственной терапии заболевания, что влечёт снижение уровня медицинских затрат на лечение [12].

В исследовании на здоровых добровольцах показано, что приём изосорбид-5-моонитрата вместе с пищей вызывает замедление абсорбции препарата и небольшое увеличение его биодоступности [13], однако эти изменения не имеют клинического значения. Измельчение таблетки изосорбид-5-моонитрата с контролируемым высвобождением до приёма недопустимо, поскольку это приводит к полному изменению структуры лекарственной формы и, как следствие, фармакокинетики препарата, вплоть до минимизации антиангиального действия [14].

К факторам риска развития побочных реакций при приёме любых нитратов относят использование чрезмерно высоких разовых доз или частый приём последовательных доз, артериальную гипотонию, повышенное внутричерепное давление, высокую температуру окружающей среды, приём других вазодилататоров, диуретиков, алкоголя [15].

Изосорбид-5-моонитрат обладает благоприятным спектром переносимости. Однако возможны проявления лекарственно-обусловленных реакций,

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангиальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), уменьшения концентрации кальция в клетках гладких мышц. Снижает преднагрузку (за счет расширения периферических вен) и постнагрузку (за счет уменьшения ОПСС).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 90–100 %, распределяется по всему организму. $C_{\max}$ достигается в плазме через 1–1,5 часа, $T_{1/2}$ – около 5 часов (в 8 раз выше, чем у изосорбида динитрата). Экскретируется в виде метаболитов преимущественно почками, около 2 % – в неизменном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его пере-

МОНОЧИНКВЕ, МОНОЧИНКВЕ РЕТАРД

Изосорбид-5-моонитрат

(Berlin-Chemie / Menarini Group)

Таблетки 40 мг № 30, Капсулы ретард 50 мг № 30

распределению в ишемизированные области, уменьшает конечный диастолический объём левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения. Моночинкве ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 часов.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение стенокардии, восстановительное лечение после инфаркта миокарда, лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

свойственных всем нитратам, среди которых чаще других встречается головная боль, особенно в начале лечения, с постепенным ее уменьшением вплоть до исчезновения при продолжении терапии. После первого приёма возможно снижение артериального давления, реже – развитие ортостатической гипотензии с сопутствующей тахикардией, головокружением и общей слабостью. Гипотензивный эффект изосорбид-5-мононитрата усиливают антигипертензивные, антипсихотические средства, алкоголь. По этой же причине недопустим одновременный приём всех нитратов с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (варденафил, силденафил, тадалафил), которые используются для лечения эректильной дисфункции, ввиду потенциальной опасности развития острых гемодинамических нарушений (резкое падение сосудистого тонуса, ишемия миокарда) [16].

Иногда могут наблюдаться диспептические явления, покраснение лица и кожные аллергические реакции, метгемоглобинемия (как результат длительного воздействия высоких доз нитратов), обострение глаукомы. Приём пролонгированной формы препарата сопровождается плавным нарастанием концентрации и длительным сохранением ее на терапевтическом уровне, что снижает частоту лекарственно-обусловленных осложнений лечения [17].

Как известно, применение нитратов чревато развитием толерантности, что связывают, в частности, с уменьшением количества сульфгидрильных групп, взаимодействие с которыми необходимо для либерации оксида азота. Под толерантностью понимают уменьшение продолжительности и выраженности эффекта при регулярном применении препарата или потребность в применении большей дозы для достижения того же эффекта [18]. Столкнувшись с признаками снижения клинической эффективности мононитратов, следует провести верификацию их возможных причин. Прежде всего, требуется исключить осложнение течения основного заболевания: ошибочная отмена нитратов как неэффективных спровоцирует еще большее усугубление состояния больного, вплоть до экстренных ситуаций (синдром «рикошета»). Поэтому только убедившись в том, что ухудшение не связано с прогрессированием болезни, можно констатировать развитие толерантности [19].

Признаки толерантности к антиишемическому действию могут определяться уже через 12 часов после приёма первой дозы органических нитратов. Однако имеются убедительные доказательства, что развитие данного побочного эффекта может быть предотвращено при наличии определенного промежутка времени в течение суток, когда концентрация нитратов в плазме крови будет минимальной, но достаточной для профилактики возможного развития ишемических явлений (болевых и безболевых). Лекарственная форма изосорбид-5-мононитрата с замедленным высвобождением активного вещества обеспечивает при ежедневном приёме необходимый интервал времени (6–8 часов), достаточный для ресинтеза сульфгидрильных групп [20]. При этом профилактическая активность в отношении сердечно-сосудистых событий (приступ стенокардии, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть), в т. ч. в утренние часы, сохраняется [21].

В рандомизированном исследовании с участием больных со стабильной стенокардией напряжения сравнили эффективность и переносимость разных доз изосорбид-5-мононитрата. Больных рандомизировали на приём ретардированного изосорбид-5-мононитрата по 60 мг один раз в день в течение двух недель (группа 1) или по 30 мг один

Моночинкве®

изосорбид-5-мононитрат, таблетки 40 мг № 30

Моночинкве® ретард

изосорбид-5-мононитрат, капсулы 50 мг № 30



Избавит от боли сердечной



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

раз в день в течение недели, а затем по 60 мг один раз в день в течение ещё одной недели (группа 2). Схемы приёма изосорбид-5-мононитрата оказались одинаково эффективными в плане улучшения течения стенокардии и не провоцировали развитие толерантности [22]. Было показано, что применение изосорбид-5-мононитрата с контролируемым высвобождением позволяет более адекватно подбирать дозу препарата, в соответствии с тяжестью течения ИБС, без опасения ухудшения переносимости назначенного лечения [23].

Следует помнить, что снижению вероятности развития толерантности способствует комбинирование нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тем более что ИАПФ показаны большинству пациентов со всеми вариантами течения ИБС [24]. Ещё один способ избежать развития толерантности и/или спотенцировать действие пролонгированных мононитратов заключается в назначении препаратов, являющихся донаторами сульфгидрильных SH-групп, — аминокислоты метионина (используется в комплексном лечении болезней печени) или N-ацетилцистеина (отхаркивающее средство) [25].

Хотя клинические исследования применения пролонгированных форм изосорбид-5-мононитрата показали хорошую переносимость этих препаратов, рекомендуется соблюдать особую осторожность при подборе дозы препарата у пожилых больных, вести его с учетом заболеваний печени, почек, сопутствующей терапии. Эти положения верны в отношении любого лекарственного средства, назначаемого лицам старших возрастных групп [26].

Применение пролонгированных нитратов относительно противопоказано при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии из-за возможности увеличения обструкции выносящего тракта левого желудочка и усиления митральной регургитации, развития предобморочных и обморочных состояний. У больных с выраженным аортальным стенозом также следует избегать применения нитратов из-за опасности развития обморочного состояния [27].

Ретардированный препарат изосорбид-5-мононитрата с контролируемым высвобождением активного вещества (Моночинкве ретард) является высокоэффективным и безопасным антиангинальным средством, которое с успехом может быть использовано в комбинированной терапии стабильной стенокардии с целью уменьшения числа болевых и безболевых ишемических приступов, а также повышения качества жизни больных.

Литература

1. Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. TIDES Investigators // Cardiovasc Drugs Ther. 1998 Oct;12 Suppl 3:211–6.
2. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003. № 5. С. 9–15.
3. Prakash A., Markham A. Long-acting isosorbide mononitrate // Drugs. 1999 Jan;57(1):93–9.
4. Chen Y.H., Ding P.Y., Wang S.P. Anti-ischemic and anti-anginal effects of controlled-release and conventional isosorbide-5-mononitrate in stable angina

pectoris. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1998;61:577–583.

5. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 2002. № 5. С. 92–95.
6. Cleophas T.J., Niemeyer M.G., Zwiderman A.H., van der Wall E.E. Isosorbide mononitrate 30% immediate-release 70% sustained-release formulation: a review. DUMQOL (Dutch Mononitrate Quality of Life) Study Group // Angiology. 2000 Aug;51(8):631–8.
7. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN) // Кардиология. 2003. № 9. С. 4–7.
8. Zwiderman A.H., Cleophas T.J., van der Sluijs H. et al. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. Angiology. 1999 Dec;50(12):963–9.
9. Niemeyer M.G., Kleinjans H.A., de Ree R., et al. Comparison of multiple-dose and once-daily nitrate therapy in 1212 patients with stable angina pectoris: effects on quality of life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group // Angiology 1997;48:855–862.
10. Jansen R., Niemeyer M.G., Cleophas T.J., Zwiderman A.H. Independent determinants of the efficacy of nitrate therapy // Int J Clin Pharmacol Ther. 2000 Dec;38(12):563–7.
11. Jansen R., Cleophas T.J., Zwiderman A.H., Niemeijer M.G. Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity // Am J Ther. 2006 May-Jun;13(3):188–91.
12. Brown R.E., Kendall M.J., Halpern M.T. Cost analysis of once-daily ISMN versus twice-daily ISMN or transdermal patch for nitrate prophylaxis // J Clin Pharm Ther. 1997 Feb;22(1):67–76.
13. Thadani U. Secondary preventive potential of nitrates in ischaemic heart disease // Eur Heart J. 1996 Dec;17 Suppl F:30–6.
14. Hider J.D., Shehab Z., Courteney-Harris R. Effectiveness of modified release isosorbide mononitrate affected by incorrect use // BMJ. 2000 Feb 19;320(7233):483.
15. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией // Сердце. 2005. № 1(4). С. 36–41.
16. Ishikura F., Beppu S., Hamada T., et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart // Circulation 2000;102(20):2516–2521.
17. Olesen J., Thomsen L.L., Iversen H. Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches // Trends Pharmacol Sci. 1994 May;15(5):149–53.
18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Издательство БИНОМ – СПб.: Невский Диалект, 2002. 926 с.
19. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004. 972 с.
20. Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms // J Am Coll Cardiol. 2003 Jun 4;41(11):2001–3.
21. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Aug;34 Suppl 2:S21–7; discussion S29–31.
22. O'Rourke RA. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease. Curr Probl Cardiol. 2001 Mar;26(3):189–238.
23. Cleophas T.J., Niemeyer M.C., van der Wall E.E., van der Meulen J. Nitrate-induced head-ache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group // Angiology 1996;47:679–685.
24. Abrams J. How to use nitrates // Cardiovasc Drugs Ther. 2002 Dec;16(6):511–4.
25. Muller S., Laber U., Mullenheim J. et al. Preserved endothelial function after long-term eccentric isosorbide mononitrate despite moderate nitrate tolerance // J Am Coll Cardiol. 2003 Jun 4;41(11):1994–2000.
26. Food and Drug Administration Approvals. Medscape Pharmacists 4(1), 2003.
27. Lohmann F.W. Treatment of Isolated Systolic Hypertension // Clin Drug Invest 1999;18(3):173–181.