

# 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 большими физической нагрузки и уменьшая количество приступов стенокардии. Нитраты наряду с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция составляют три основные 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 сублингвальном 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

- 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.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1997;18:394-413.
- 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.
- Abrams J. Management of myocardial ischemia: role of intermittent nitrate therapy. Am Heart J. 1990;120:762-5.
- Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваск тер профилактика 2002;(1):76-83.
- 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.
- 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 профилактика 2003;(2):53-7.
- Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Лечащий врач. 2005;(4):39-41.