

RETARDOVANÉ MONONITRÁTY V KLINICKÉ PRAXI

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice

²I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Nitráty dělíme na přípravky I. a II. generace. Do I. generace řadíme trinitráty (nitroglycerin) a isosorbid dinitrát (2-5 ISDN). Do II. generace zařazujeme aktivní metabolit ISDN isosorbid 5 mononitrát (5-ISMN). Retardovaná forma 5-ISMN je nazývána III. generací a s tímto preparátem proběhla v letech 2003/2004 velká klinická studie MAPS (Mononitrate in angina pectoris study). Retardovaný isosorbid mononitrát (Olicard retard) byl podáván 4269 nemocným se stabilní anginou pectoris. Ke snížení stenokardií došlo u 2 614 (61%) nemocných a ke snížení spotřeby krátkodobých nitrátů u 2 898 (68%) nemocných. Snížení stenokardií, zmírnění dušnosti a pokles spotřeby krátkodobých nitrátů bylo vysoce statisticky významné (vše $p < 0,0001$).

Organické nitráty dodávají molekulu oxidu dusnatého (NO), který se váže na receptory buněk hladkého svalu cévní stěny. Oxid dusnatý je též vytvářen endogenně neporušeným endotelem jako EDRF (endothelium-derived relaxing factor). Pomocí látek se sulfhydrylovou skupinou je nitrát přeměněn na nitrit, který dodáním NO aktivuje guanylátcyklázu, jež přeměňuje guanozintrifosfát (GTP) na cyklický guanozinmonofosfát (cGMP). Při zvýšení obsahu cGMP je omezen přístup vápníku do aktinomyozinového komplexu hladké svalové buňky cévní stěny a dochází k vazodilataci.

Působení nitrátů v organismu dělíme na srdeční a mimosrdeční. Z mimosrdečních je nejdůležitější cévní dilatace s poklesem žilního tonusu a snížením srdečním plněním s poklesem objemu a tlaku na konci diastoly v komorách (předtížení). Zároveň se při vyšších dávkách snižuje periferní cévní rezistence při dilataci arterií a klesá dotížení. Výsledný pokles nitrosrdečního tlaku vede ke snížení napětí v srdeční stěně s poklesem spotřeby kyslíku, zlepšenému prokrvení subendokardiálních oblastí, k ústupu případné ischemie a druhotně k úpravě komorové poddajnosti a synergie stahu.

Srdeční účinky nitrátů spočívají v mírné dilataci koronárních tepen při fixní stenóze. Důležité je rušení dynamických stenóz, které

vznikají na ateroskleroticky postiženém endotelu. Dilataci intramyokardiálního cévního řečiště se zvyšuje kolaterální průtok.

Nitráty můžeme rozdělit na přípravky I. a II. generace. Do I. generace řadíme trinitráty (nitroglycerin) a isosorbid dinitrát (2–5 ISDN). Do II. generace zařazujeme aktivní metabolit ISDN isosorbid 5 mononitrát (5-ISMN) vznikající denitrací ISDN. Má vyšší biologickou využitelnost udávanou až kolem 100%. Retardovaná forma 5-ISMN je nazývána III. generací. Základní rozdíl mezi retardovanou formou a neretardovanou formou ISMN ukazují obrázky 1 a 2, kdy na prvním jsou plazmatické hladiny při podání neretardované formy 2x denně, na druhém je kinetika preparátu Olicard retard, který je výjimečný i svou moderní galenickou složkou, kde je pod polopropustnou membránou vlastní aktivní látka ve formě asi 400 mikropelet.

V České republice proběhla v letech 2003/2004 velká klinická studie MAPS (Mononitrate in angina pectoris study) (prezentováno na XI. Internistickém kongresu v Brně 20.–23. 10. 2004, Kardiologická revue 2004; 3: v tisku). Retardovaný isosorbid mononitrát (Olicard retard) byl podáván nemocným se stabilní anginou pectoris. Vstupní kritéria splňovalo 4 351 nemocných, 82 (2%) nemocných bylo vyřazeno a 4 269 nemocných přešlo na dvouměsíční otevřenou léčbu retardovaným mononitrátem.

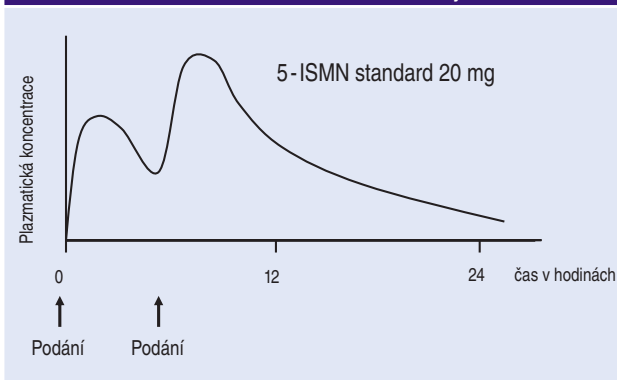
Celkem 328 (8%) nemocných nebylo dlouhodobými nitráty předléčeno, u 3 941 (92%) se jednalo o záměnu za jiný dlouhodobý nitrátový preparát. Léčba ISMN byla zahájena u 3 170 nemocných dávkou 1×40mg a u 1099 dávkou 1×60 mg. Na konci studie 3 140 nemocných užívalo dávku 1×40mg, 986 nemocných dávku 60mg, 103 nemocných dávku 2×40mg a 120 nemocných dávku 2×60mg. Průměrná dávka byla $46,3 \pm 12,3$ mg.

Během studie nezemřel žádný nemocný, 30 nemocných prodělalo akutní infarkt myokardu, 44 nemocných PTCA, 29 nemocných CABG. Celkem alespoň jednu příhodu (IM, PTCA, CABG) mělo 79 (1,8%) nemocných. Nikdo nebyl vyřazen pro klinicky významnou hypotenzi. Silnou bolest hlavy, pro kterou byla léčba ukončena, udávalo 16 (0,4%) nemocných při zahájení léčby a další dva nemocní při zvýšení dávky, kdy se pokračovalo v nižší dávce. Průměrná doba sledování byla 58,2 dnů $\pm 29,9$ dnů.

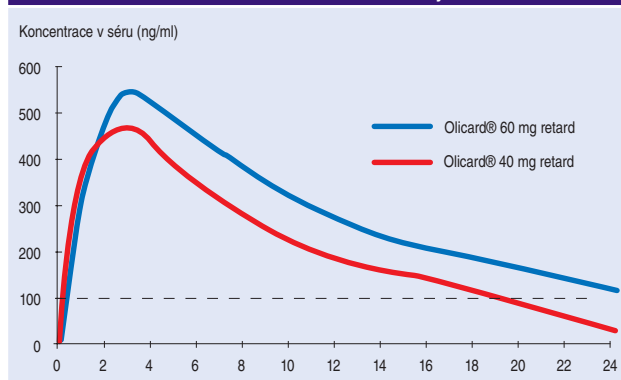
Z další antianginozní léčby byly nejvíce předepisovány betablokátory – 72%, statiny mělo 67% nemocných, antiagregační léčbu 84% a ACE inhibitory nebo AII antagonisty 79% nemocných, kalciové antagonisty 33% nemocných.

Ke snížení stenokardií došlo u 2 614 (61%) nemocných a ke snížení spotřeby

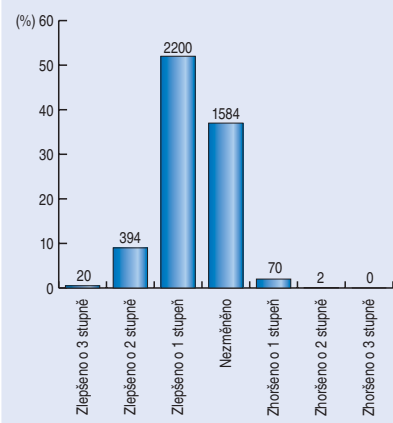
Obrázek 1. Farmakokinetika neretardované formy ISMN



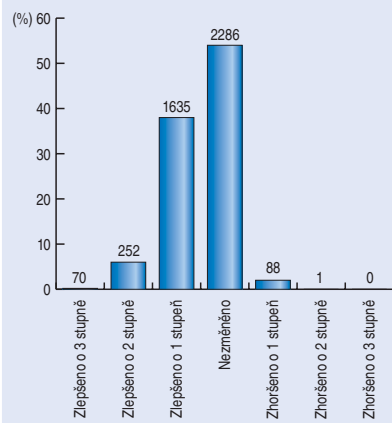
Obrázek 2. Farmakokinetika retardované formy ISMN



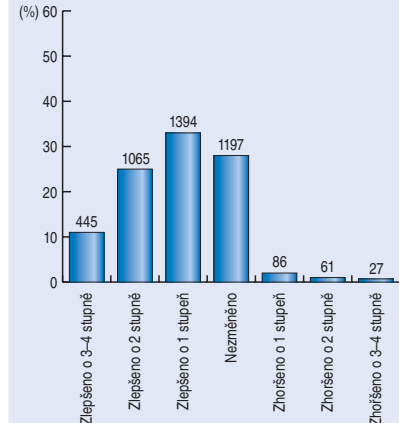
Obrázek 3. Ovlivnění stenokardií ve studii MAPS



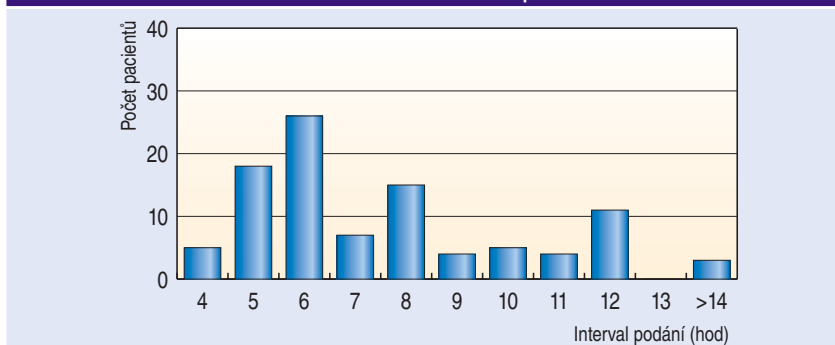
Obrázek 4. Ovlivnění dušnosti ve studii MAPS



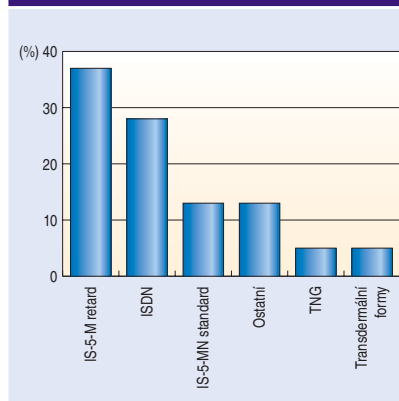
Obrázek 5. Ovlivnění spotřeby krátkodobých nitrátů ve studii MAPS



Obrázek 6. Dávkovací interval v německé studii na compliance



Obrázek 7. Použití nitrátů – Německo



krátkodobých nitrátů u 2898 (68%) nemocných. Snížení stenokardií, zmírnění dušnosti a pokles spotřeby krátkodobých nitrátů bylo vysoce statisticky významné (vše $p < 0,0001$) (obrázky 3–6).

Studie měla za cíl zjistit, zda nemocní budou dobře tolerovat převedení na léčbu retardovaným mononitrátem v úvodní dávce 40–60 mg a následně zvyšování až do dvojnásobné dávky a zda tato změna povede ke zlepšení funkčního stavu nemocných, ke snížení obtíží a ke snížení spotřeby nitroglycerinu. Procento nemocných, kteří se v některém sledovaném parametru zhoršili, bylo velmi nízké a pohybovalo se od 2% (stenokardie a dušnost) po 4% (spotřeba krátkodobých nitrátů). Asi 1/3–1/2 nemocných neudávala změnu klinického stavu – stenokardie 37%, dušnost 54%, spotřeba krátkodobých nitrátů 28%. Více než 50% nemocných pocítovalo zlepšení klinického stavu s ústupem obtíží – stenokardie 61%, dušnost 44%, spotřeba krátkodobých nitrátů 68%.

Hlavní otázkou samozřejmě je, jakým mechanismem působí retardované mononitráty lépe než jiné. Snadné je zdůvodnění mononitrátů oproti dinitrátům. Není potřeba žádné metabolisme v játrech a je podáván rovnou aktivní metabolit 5 isosorbid mononitrát. Retardované formy pak mají hlavní výhodu v dávkování 1x

denně, čímž se výrazně zvyšuje „compliance“ pacienta a pravděpodobnost správného užívání léku. V jakém rozmezí se může pohybovat dávkovací interval, přestože doporučení zní ráno a následně po 6 hodinách (např. 06.00 a 12.00, nebo 08.00 a 14.00), ukazuje průzkum německých autorů (obrázek 6).

Použití jednotlivých forem nitrátů na německém a českém trhu v roce 2002, tedy rok před zahájením studie MAPS, ukazují obrázky 7 a 8.

Studie MAPS je dalším jasným důkazem pro zvýšení používání retardovaných forem mononitrátů. Olicard retard byl v této studii velmi dobře tolerován a u více než 50% nemocných vedl ke zmírnění symptomatologie ve srovnání s neretardovanými preparáty.

Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jensen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003; 24: 1601–1610.
2. Euroaspire II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *European Heart Journal* 2001; 22: 554–572.
3. Hradec J, Chaloupka V, Sachová M. Angina treatment Patterns Survey. *Cor Vasa* 2003; 45: 173–180.
4. Janek B. Farmakoterapie stabilní anginy pectoris. *Remedia* 2001; 11: 87–96.
5. Kozák M. Nestabilní angina pectoris – strategie terapeutického postupu. *Vnitřní Léč* 2003; 49: 585–586.
6. Staněk V. Pokroky ve farmakoterapii ischemické choroby srdeční. *Remedia* 2001; 11: 66–69.
7. Škvářil J. Nitráty v kardiologické praxi. *Čas. Lék. čes.* 2000; 139: 343–349.
8. Špinar J, Vitovec J. Nitráty a látky ovlivňující tvorbu oxidu dusnatého (NO). *Remedia* 2000; 10: 148–152.
9. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et vasa* 2001; 6 (43): K123–138.
10. Špinar J, Vitovec J. Ischemická choroba srdeční. *Grada* 2003; 360s.
11. Štefka M, Vitovec J. Současné postavení nitrátů v léčbě ischemické choroby srdeční. *Vnitřní Léč*. 1993; 39: 172–177.
12. Vitovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiiovaskulárních onemocnění. *Grada* 2004; 248 s.

Obrázek 8. Použití nitrátů – Česká republika

