

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Соляник Е. В.*, Елисеева Е. В., Гельцер Б. И., Якужная Е. В.

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет МЗ и СР России, Владивосток

Резюме

Цель исследования — определить объем потребления изосорбида-5-мононитрата и выявить преимущества его применения в антиангинальной терапии стабильной стенокардии на основе фармакоэкономического анализа.

Материал и методы. Проанализированы 902 медицинских карты стационарных больных, находящихся на лечении в кардиологическом отделении в период с 2004 по 2006 год. Изучены отчеты о медикаментозном обеспечении федеральных, региональных программ по лечению сердечно-сосудистой патологии и розничной продаже разных форм ОН за три года. Для стандартизации исследования результаты представлены в виде установленной суточной дозы при назначении ее по основному показанию (Defained Daily Dose — DDD) в соответствии с анатомической терапевтической классификацией (АТХ). Было проведено проспективное анкетирование 259 пациентов для оценки качества жизни использованием психометрической визуально — аналоговой шкалы, для определения экономической целесообразности использованы анализ «стоимость-эффективность» и анализ «затраты — полезность».

Результаты. Выявлено низкое суммарное потребление органических нитратов, средний показатель в стационаре составил $4,57 \pm 0,13$ DDD/100 койко-дней, при амбулаторном лечении больных ИБС — почти в 1,5 раза ниже — $3,12 \pm 0,19$ DDD/1000 чел/год. Наблюдается положительная тенденция к увеличению потребления препаратов с улучшенным фармакокинетическим профилем — изосорбид-5-мононитратов (ИСМН) обычной и пролонгированной форм. Показатели качества жизни наиболее существенно возрастают при применении ИСМН, кроме того фармакоэкономический анализ показывает преимущества этой группы препаратов с позиций экономической целесообразности. Применение изосорбида динитрата обычной формы высвобождения в терапии стабильной стенокардии не оправдывает себя не только в плане экономического преимущества, но и с позиций полезности такого лечения для пациента.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, изосорбид-5-мононитраты, «стоимость — эффективность», качество жизни.

Программы лечения хронически протекающей ИБС, в особенности ее наиболее распространенной формы — стабильной стенокардии (Ст Ст) — постоянно совершенствуются, появляются новые препараты, обладающие принципиально новыми механизмами действия, имеющие доказанное положительное влияние на прогноз заболевания, уже известные антиангинальные средства, в частности, бета — адреноблокаторы, которые признаны наиболее эффективными и рекомендованы для назначения всем пациентам, перенесшим инфаркт миокарда. Тем не менее, основой базисной терапии, направленной на предупреждение и купирование приступов стенокардии, по-прежнему остаются нитроvasодилаторы или органические нитраты (ОН); их выраженный антиангинальный и антиишемический эффект не позволяет отказаться от использования этой группы препаратов в длительной терапии стабильной стенокардии [1,2]. В мета-анализе 51 рандомизированных клинических исследований (3595 пациентов) показано, что длительное применение нитратов полезно для профилактики стенокардии и улучшает переносимость физической нагрузки [3]. При этом выявлено, что высокие дозы при прерывистом применении имеют эффект нулевого часа, то есть сохраняется переносимость физической нагрузки при практически нулевой концентрации препарата в крови.

Тем не менее, авторы делают вывод о возможной неэффективности нитратов в отношении параметров качества жизни (КЖ), обусловленной выраженным побочным действием в виде головной боли. Нет доказательств того, что терапия нитратами оказывает какое-либо влияние на прогноз жизни. Однако в недавно завершившемся исследовании METRO при использовании предсказательной модели GREACE выявлено снижение риска смерти в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда на 48% у больных Ст Ст, принимавших нитроvasодилаторы [4,5]. Кроме того, влияние такой терапии на самочувствие больных является настолько очевидным, что вряд ли можно отказаться от их назначения [6]. Среди антиангинальных препаратов, относящихся к ОН, в лечении Ст Ст используются изосорбида динитраты (ИСДН) и изосорбида-5-мононитраты (ИСМН) разных форм высвобождения, при этом как те, так и другие, включены в региональные и общероссийские стандарты терапии Ст Ст [7]. В рекомендациях стран Америки и Европы не содержатся препараты из группы депо-нитроглицерина [8]. Это связано с тем, что при приеме нитроглицерина внутрь его биодоступность очень низкая [9]. Выбор индивидуальной эффективной дозы препарата из данной группы является крайне трудной задачей, поэтому предпочтение должно быть отдано использованию препаратов из группы

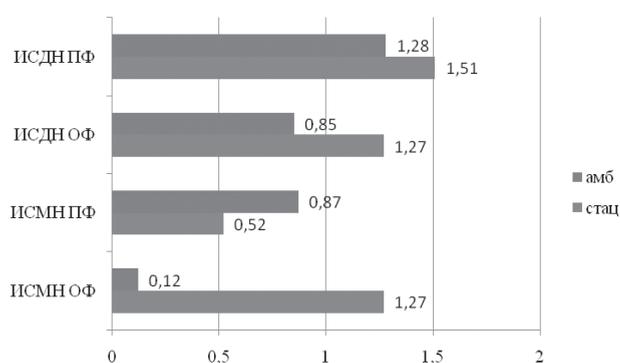


Рис. 1. Объем потребления разных групп ОН в стационаре (DDD/100 койко-дней) и на этапе амбулаторно – поликлинической помощи (DDD/1000 чел/год).

Примечание: ИСМНПФ – изосорбид-5-мононитраты пролонгированной формы; ИСМНОФ – изосорбид-5-мононитраты обычной формы высвобождения; ИСДНПФ – изосорбид динитраты пролонгированной формы; ИСДНОФ – изосорбид динитраты обычной формы высвобождения.

ИСДН и особенно ИСМН. Дело в том, что биодоступность ИСМН достигает 100% [10], что обусловлено его метаболической особенностью: отсутствием первичного пассажа через печень, линейной зависимостью доза – эффект, меньшей частотой возникновения побочных эффектов [10,11]. Это позволяет рассчитывать на более “удобный” фармакокинетический профиль и спектр действия этих препаратов в отличие от старых нитратных формул [12]. Появление различных форм нитропрепаратов и широкое их внедрение в практику не только создают проблему выбора наиболее оптимального средства, но и требуют их оценки с точки зрения фармакоэкономической целесообразности [13]. При лечении различных вариантов СтСт применяют как ИСДН, так и ИСМН, причем эффективность этих препаратов при адекватном режиме дозирования приблизительно одинаковая [9,12]. Клиническую эффективность ИСМН оценивали в двух крупномасштабных исследованиях, результаты которых с высокой долей убедительности показали, что применение ИСМН в качестве базисной терапии пациентов с ИБС способствует как регрессу симптомов болезни, так и улучшению долгосрочного прогноза [14]. Предпринимаются многочисленные попытки решить проблему путем клинических испытаний другого уровня доказательности, причем большее внимание уделяется ИСМН как наиболее прогрессивным [12,15,16]. Одним из важнейших критериев фармакоэкономического анализа является именно эффективность проводимой терапии [17]. Для максимально точной экономической оценки, основанной на результатах клинических испытаний, необходим единый методологический подход к проведению последних [17]. Достаточное многообразие лекарственных форм ОН, представленных на фармацевтическом рынке, диктует необходимость определения объема потребления каждой из лекарст-

венных форм ОН и делает актуальным проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения именно этой группы препаратов.

Материал и методы

Исследование проводилось ретроспективно. Для изучения потребления ОН в стационаре проводился анализ медицинской документации: медицинская карта стационарного больного (форма 025/у), статистический талон с записью уточненных диагнозов (форма 025/2у), годовые отчеты о работе кардиологического отделения. Для стандартизации исследования результаты представлены в виде установленной суточной дозы при назначении ее по основному показанию (Defained Daily Dose – DDD) в соответствии с анатомической терапевтической классификацией (АТХ). (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defained Daily Doses (DDD), January 2005, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway, 85p.) Для оценки потребления ОН в стационаре использовали показатель DDD/100 койко-дней, рассчитанный с учетом средней продолжительности койко-дня, фактической и плановой работы койки в условиях кардиологического отделения. Потребление ОН в амбулаторной практике оценивали как DDD/1000чел/год. Расчет производили с учетом продаж всех групп ОН, которые зарегистрированы в КГУП «Приморская краевая аптека».

Анализ «затраты – эффективность» (Cost – Effectives Analysis CEA).

Для определения экономической целесообразности разных программ лечения, обладающих сопоставимой клинической эффективностью, наиболее перспективным является расчет показателя “стоимость – эффективность”. Проведено простое открытое проспективное исследование в параллельных группах с рандомизацией по виду антиагинальной терапии. Было выделено две группы с верифицированным диагнозом СтСт II – IV функционального класса. В I группе (n = 130) пациенты в качестве антиангинального средства получали ОН пролонгированной формы (ПФ), во II группе (n=129) использовались ОН обычной формы высвобождения (ОФ). Группы были сопоставимы по клинико – демографическим параметрам. В качестве критерия эффективности определены суррогатные точки – разница между средним количеством приступов стенокардии до начала лечения и через 30 дней после приема препарата при условии поддержания больным более или менее одинакового уровня физической активности. Расчет производился по формулам:

$K_{\text{eff}} = P \times 30 / (N_2 - N_1)$, где K_{eff} – коэффициент “затраты/эффективность”, и P – затраты на суточную дозу препарата ($P \times 30$ – стоимость курсового лечения), N_2 и N_1 – количество приступов стенокардии в неделю до и после лечения. Этот показатель определяли на этапе наиболее активной антиангинальной терапии в стационаре.

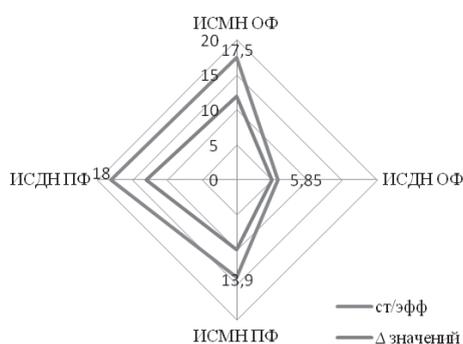


Рис. 2. Коэффициент «стоимость – эффективность» и разница в количестве приступов стенокардии в начале лечения и через 30 дней терапии (Δ значений).

Примечание: ИСМНПФ – изосорбид-5-моонитраты пролонгированной формы; ИСМНОФ – изосорбид-5-моонитраты обычной формы высвобождения; ИСДНПФ – изосорбид динитраты пролонгированной формы; ИСДНОФ – изосорбид динитраты обычной формы высвобождения.

Качество жизни

Изучение структуры расходов при том или ином варианте медикаментозного вмешательства на разных этапах лечения позволяет оценить более или менее затратный тип терапии, не учитывая при этом его эффективность и полезность для пациента и общества. Для устранения этого противоречия необходимо рассматривать не только количественную составляющую, определяемую как совокупность прямых и косвенных затрат при том или ином виде терапии, но и качественный показатель, выраженный в QALY. В случае, когда значимой разницы между выживаемостью в результате двух различных видов медикаментозного вмешательства нет, основой адекватной оценки QALY будет компонент, оценивающий КЖ. Значения QALY лежат в диапазоне от 0 до 1, поэтому полезность любого состояния, отличного от состояния здоровья, всегда будет меньше 1,0. Определяя показатель КЖ по визуально-аналоговой шкале, пациент имеет возможность оценить свое состояние от наихудшего до наилучшего, какое он может себе представить, выраженное в числовом значении. Полезность в этом случае определяется как соотношение 1,0 и указанного показателя КЖ [18,19]. Помимо обследования, предусмотренного стандартами диагностики СтСт, проводилось анкетирование с использованием психометрической визуально – аналоговой шкалы для оценки КЖ, связанного со здоровьем в начале лечения, по окончании стационарного этапа и при амбулаторно – поликлиническом лечении через 1 и 3 месяца наблюдения. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica for Windows и Statistica v.6. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней $M \pm m$. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Достоверным считался уровень значимости при $p < 0.05$. Исследование одо-

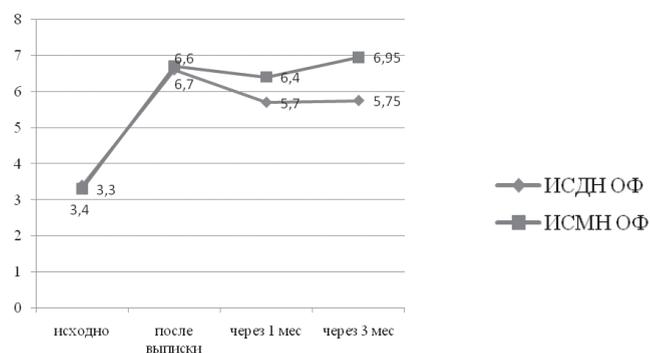


Рис. 3. Динамика показателей КЖ при применении ИСМН и ИСДНОФ.

Примечание: ИСМНОФ – изосорбид-5-моонитраты обычной формы высвобождения; ИСДНОФ – изосорбид динитраты обычной формы высвобождения.

брено независимым междисциплинарным комитетом по Этической экспертизе ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава-соцразвития.

Результаты и обсуждение

При исследовании объема потребления ОН при применении их по основному показанию выявлены некоторые различия их использования в стационаре и на этапе амбулаторно-поликлинической помощи (рис. 1.)

Среднее потребление ОН в стационаре составило $4,57 \pm 0,01$ DDD/100 койко-дней, в том числе ИСДН и ИСМН высвобождения обычной формы $1,27 \pm 0,02$ DDD/100 койко-дней, при этом самым высоким был средний показатель потребления ИСДН пролонгированной формы, а самым низким – ИСМН пролонгированной формы. Таким образом, наряду с достаточно низким использованием ОН для антиангинальной терапии, наблюдается также консервативная приверженность к назначению ИСДН обычной формы высвобождения, в то время как наиболее оптимальные по фармакокинетическим параметрам ИСМН обычной и пролонгированной формы применяются недостаточно. Средний показатель потребления ОН при амбулаторном лечении больных СтСт почти в 1,5 раза ниже, чем при лечении в стационаре и составляет $3,12 \pm 0,19$ DDD/1000 чел/год. По-прежнему самый высокий уровень потребления у ИСДН пролонгированной формы – $1,28 \pm 0,38$ DDD/1000 чел/год, а самый низкий – у ИСМН пролонгированной формы – $0,12 \pm 0,02$ DDD/1000 чел/год. Таким образом, и в амбулаторной практике для антиангинальной терапии недостаточно используются современные ОН. Средний показатель потребления препаратов депо НГ составляет $0,11 \pm 0,02$, что практически равнозначно показателю ИСМН, притом что последние признаются наиболее перспективными по фармакокинетическим параметрам, а применение пролонгированных форм НГ давно считается нецелесообразным. Такая ситуация может

Таблица 1

Качество жизни на разных этапах нитратной антиангинальной терапии

группы	Показатель КЖ, определенный по визуально – аналоговой шкале			
	В начале терапии	После выписки из стационара	Через 1 месяц после выписки	Через 3 месяца после выписки
I группа ОН ПФ (n=130)	3,5	6,9*	6,5	7,4
II группа ОН ОФ (n=129)	3,3	6,8*	6,0	6,1

Примечание: * достоверность различий $p < 0,05$. ОН ПФ – органические нитраты пролонгированной формы; ОН ОФ – органические нитраты обычной формы высвобождения.

быть связана с приверженностью некоторого количества больных СтСт к лечению препаратами депо НГ и отсутствием в рекомендациях ВНОК конкретных указаний на целесообразность применения пероральных форм НГ.

Фармакоэкономическое исследование с использованием анализа «стоимость – эффективность» выявило преимущества применения ИСМН в качестве антиангинальной терапии. Анализ полученных данных показал, что наименьший коэффициент «затраты – эффективность» у ИСДН ОФ, но при этом он обладает и минимальной клинической эффективностью. Разница между количеством приступов стенокардии до и после лечения недостоверна ($p > 0,05$). Следовательно, для достижения клинически значимого результата необходимы либо большие дозы препарата, либо увеличение срока лечения. Следует учитывать и длительность антиангинального эффекта этого препарата. Она составляет в среднем 4 часа и требует, как минимум, четырехкратного приема препарата в течение суток, что отрицательно сказывается на соблюдении назначенного режима и снижает комплаентность. ИСМН ОФ отличаются наиболее оптимальными затратными коэффициентами при условии получения заданной антиангинальной эффективности, здесь более высокую позицию занимает ИСМН ОФ (моносан 20 мг PRO MED.CS. Praha), его коэффициент «стоимость-эффективность» составил 17,5, что на 0,5 меньше, чем при применении ИСДН ПФ (рис. 2).

При этом именно использование ИСМН моносана 20 мг демонстрировало наибольшую клиническую эффективность, выраженную в достоверном снижении количества приступов стенокардии через 30 дней терапии (Δ значений – 12).

В последнее время большой популярностью пользуются ИСМН ОФ и ПФ, обладающие рядом преимуществ: быстрым и полным всасыванием после приема, отсутствием «эффекта первого прохождения» (first – pass effect), наличием только одного активного вещества, четкой корреляцией между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом. ИСМН ПФ (в частности, моносан 40 мг PRO MED.CS. Praha) оказались самыми высокоэкономичными в лечении больных СтСт. Коэффициент «затраты-эффективность» составил 13,9 при соответствующей клинической эффективности. Количество приступов стенокардии за исследуемый

период в этой группе уменьшилось на 12,3%, что является наибольшим в целом по выборке. Экономичность применения исследованных в работе ИСМН (моносан 20 мг и 40 мг) имеет одинаковые положительные тенденции как при анализе минимизации затрат, так и при анализе «стоимость-эффективность». Это связано с высокой клинической эффективностью, хорошей переносимостью, а также сравнительно небольшой стоимостью этих препаратов.

При исследовании интегрального показателя КЖ, определяемого по визуально – аналоговой шкале в начале исследования выявлены его низкие значения в обеих группах наблюдения, к концу стационарного лечения наблюдается достоверное возрастание показателя. В дальнейшем сохраняется достаточно высокий показатель КЖ, но через три месяца в группе пациентов, получающих ОН ОФ, не происходит увеличения этого параметра в отличие от группы, используемой в качестве антиангинальной терапии ОН ПФ (табл. 1).

Было сделано предположение, что довольно низкие показатели КЖ во II группе обусловлены использованием ИСДН ОФ, в связи с чем была выделена подгруппа, где пациенты получали ИСМН (моносан 20 мг PRO MED.CS. Praha). Отмечена существенная разница в оценке КЖ у пациентов, получающих ИСДН и ИСМН О (рис. 3).

В частности, суммарный показатель КЖ, определенный по визуально – аналоговой шкале у пациентов СтСт при применении ИСМН (моносана 20 мг) составил 6,4 через 1 месяц после выписки из стационара и 6,95 через 3 месяца, что практически равнозначно показателям КЖ у пациентов, получающих ПФ ОН.

Заключение

Для оптимизации выбора органических нитратов в антиангинальной терапии СтСт требуется комплексное исследование клинической и фармакоэкономической эффективности разных форм ОН, поскольку каждый вид анализа демонстрирует преимущества той или иной группы ОН. В частности, ИСМН обладают меньшими затратами на единицу эффективности, их использование сопровождается достоверным снижением числа приступов стенокардии и повышает качество жизни пациентов со СтСт; кроме того, показатели качества жизни сохраняются на высоком уровне и при длительном применении

нии этой группы препаратов. Таким образом, для длительной антиангинальной терапии СтСт наиболее целесообразно использовать ИСМН обычной и пролонгированной форм.

Литература

1. Cori T., Stolfo Di G., Sicuro S. et al. Nitroglycerine protects the endothelium from ischemia and reperfusion: human mechanistic insight//Br J Clin Pharmacol. — 2007. — Vol. 64. — P. 145–150.
2. Laher M., Vaughan A., Griffith C. et al. Cost — effective benefit and health economic of cardiac rehabilitation in elderly subject//abstracts EuroPrevent congress. — Madrid (Spain), 2007. — P. 103.
3. Jidti Wei, Taixiang Vu, Qing Yang et al. Nitrates for stable angina: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials//Int J Cardiol. — 2011. — Vol.146. — P. 4–12.
4. Iyengar S. S., Rosano G. M. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO)//Am J Cardiovasc. Drugs. — 2009. — Vol. 9 (5). — P. 293–297.
5. ASC Risk Model//URL: http://www.outcomes-umassmed.org/grase/ascrisk/asc_risk_content.html — (Дата обращения: 21.04.2011)
6. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Применение нитратов при ишемической болезни сердца//Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 83–85.
7. Карпов Ю. А. Лечение больных стабильной стенокардией: к выходу новых рекомендаций ВНОК//Рус. мед. журн. РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 21. — С. 1379–1384.
8. Abrams J. How to use nitrates//Cardiovasc. Drug Ther. — 2002. — Vol.16, No. 6. — P. 511–514.
9. Марцевич С. Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца//Сердце. — 2003. — № 2. — С. 88–90.
10. Thomas G. R., Di Fabio M., Cori T. et al. Once daily therapy isosorbide-5-mononitrates causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free — radical — mediated mechanism//J Am Coll Cardiol. — 2007. — Vol. 49. — P. 1289–1295.
11. Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Нитраты в лечении стабильной стенокардии//Сердце. — 2005. — № 1. — С. 36–41.
12. Jansen R., Cleophas T. J., Zwindermann A. H. et al. Chronic nitrate therapy in patients with angina and comorbidity//Am J Ther. — 2006. — Vol. 13, No. 3. — P. 188–191.
13. Мазур Н. А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению//Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 92–96.
14. Cleophas T. J., Zwinderman A. H., Niemeyer M. G. Comparison of 50 mg and 100 mg sustained-release isosorbide mononitrate once daily in patients with stable angina pectoris//Cardiovasc. Drugs Ther. — 1999. — Vol. 13, N 17. — P. 35–39.
15. Семенова Ю. Э., Алимова Е. В., Дмитриева Н. А. и др. Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное сравнительное изучение изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения//Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2005. — № 4. — С. 41–45.
16. Наумов В. Г., Лупанов В. П., Матвеева М. В. и др. Опыт 3-х месячного применения депо препарата изосорбид-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией//Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 35–39.
17. Zarnke K. B., Levine M. A., O' Brien B. J. Cost-benefit analyses in the health//J. Clin. Epidemiol. — 1997. — Vol.50, N 7. — P. 813–822.
18. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. QALY: история, методология и будущее метода//Фармакоэкономика. — 2010. — № 1. — С. 11–14.
19. Weinstein M. C., Torrance G., McGuire A. et al. QALY: the basics//Value and health. — 2009. — Vol. 12. — P. 5–9.

Abstract

Aim. To assess the use of isosorbide-5-mononitrate in clinical practice and evaluate its benefits in antianginal therapy of stable angina pectoris, based on pharmaco-economic analysis data.

Material and methods. The authors analysed 902 medical histories of in-patients treated in a cardiology department in 2004–2006. The reports on pharmaceutical support of federal and regional cardiovascular therapy programs, as well as the three-year data on organic nitrate (ON) sales, were also analysed. For standardization purposes, the results were presented as defined daily dose (DDD), in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. A prospective survey of 259 patients was performed, in order to assess their quality of life (QoL) with a psychometric visual analogous scale. In addition, the cost-effectiveness and cost-utility analyses were performed.

Results. Overall, the use of ON was relatively low; mean in-hospital levels were $4,57 \pm 0,13$ DDD/100 bed-days, while out-patient levels were almost 1,5 times lower ($3,12 \pm 0,19$ DDD/1000 patients per year). There was a positive tendency towards the increased use of ON with improved pharmacokinetic profile, such as standard and prolonged-action isosorbide-5-mononitrates (ISMN). The use of ISMN was also associated with a more pronounced QoL improvement. The pharmaco-economic analysis demonstrated the economic benefits of ISMN use in clinical practice. The use of standard isosorbide dinitrate forms for stable angina treatment is not justified both clinically and economically.

Key words: Stable angina, isosorbide-5-mononitrates, cost-effectiveness, quality of life.

Поступила 07/09 — 2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: yes.vlad@yandex.ru
Тел.: (4232) 451330

[Соляник Е. В. (*контактное лицо) — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Елисеева Е. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, Гельцер Б. И. — д. м. н., профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Якухная Е. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней].