

УДК 616.12-009.72-085.25:546.175

ПРЕИМУЩЕСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ФОРМ В АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Е.В. Соляник, Е.В. Елисеева

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: *изосорбида динитраты, изосорбид-5-мононитраты, фармакоэкономический анализ, качество жизни.*

Проведено про- и ретроспективное исследование эффективности органических нитратов при стабильной стенокардии на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах лечения. Показатели качества жизни наиболее существенно возрастали при применении изосорбид-5-мононитратов, кроме того, фармакоэкономический анализ показал преимущества этой группы препаратов с позиций экономической целесообразности. Выявлено низкое суммарное потребление органических нитратов, средний показатель у пациентов с ишемической болезнью сердца при стационарном лечении составил $4,57 \pm 0,13$ DDD/100 койкодней, при амбулаторном лечении – $3,12 \pm 0,19$ DDD/1000 чел. в год. Наблюдается положительная тенденция к увеличению потребления изосорбид-5-мононитратов обычной и пролонгированной форм. Применение изосорбида динитрата обычной формы высвобождения в терапии стабильной стенокардии не оправдало себя не только в плане экономического преимущества, но и с позиций полезности такого лечения.

Основой базисной терапии, направленной на предупреждение и купирование ангинозных приступов при стабильной стенокардии, по-прежнему остаются нитроглицериновые или органические нитраты (ОН). Их выраженный антиангинальный и антиишемический эффект не позволяет отказаться от использования этой группы препаратов в длительной терапии этого заболевания [10, 13]. Программы лечения постоянно совершенствуются, появляются новые препараты, обладающие принципиально новыми механизмами действия, имеющие доказанное положительное влияние на прогноз стенокардии. В мета-анализе 51 рандомизированного клинического исследования (3595 пациентов) показано, что длительное применение нитратов полезно для профилактики стенокардии и улучшает переносимость физической нагрузки [12]. 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 ряд авторов делает вывод о возможной неэффективности нитратов в отношении параметров качества жизни, обусловленной их выраженным побочным действием (головная боль). 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 пациентов со стабильной стенокардией, принимавших нитроглицериновые препараты [12]. Кроме того, влияние такой терапии на самочувствие больных является настолько очевидным, что вряд ли можно отказаться от назначения этих лекарств [1]. Среди антиангинальных препаратов, относящихся к ОН, выделяют изосорбида динитраты (ИСДН) и изосорбид-5-мононитраты (ИСМН) разных форм высвобождения, при этом как те, так и другие включены в региональные и общероссийские стандарты терапии стабильной стенокардии [2]. В американских и европейских рекомендациях не содержатся препараты из группы депо-нитроглицерина [4]. Это связано с низкой биодоступностью нитроглицерина при приеме внутрь [8]. Выбор индивидуальной эффективной дозы препарата из группы депо-нитроглицерина является крайне трудной задачей, поэтому предпочтение должно быть отдано использованию ИСДН и особенно – ИСМН. Появление различных форм нитропрепаратов и широкое их внедрение в практику не только создают проблему выбора наиболее оптимальных средств, но и требуют их оценки с точки зрения фармакоэкономической целесообразности [3, 6]. При лечении различных вариантов стабильной стенокардии применяют как ИСДН, так и ИСМН, причем эффективность этих лекарственных средств при адекватном режиме дозирования приблизительно одинакова [4, 11]. Предпринимаются многочисленные попытки решить проблему путем клинических испытаний другого уровня доказательности, причем большее внимание уделяется ИСМН как наиболее прогрессивным [5, 11]. Одним из важнейших критериев фармакоэкономического анализа является именно эффективность терапии [15]. Для максимально точной экономической оценки, основанной на результатах клинических испытаний, необходим единый методологический подход [15]. Достаточное многообразие лекарственных форм ОН, представленных на фармацевтическом рынке, диктует необходимость определения объема потребления каждой из них и делает актуальными фармакоэпидемиологический мониторинг и комплексный фармакоэкономический анализ данной группы препаратов.

Материал и методы. Исследование проводилось в два этапа. На проспективном этапе были выделены две группы пациентов с верифицированной стабильной стенокардией II–IV функционального класса. В 1-й группе (130 пациентов) в качестве антиангинального

средства использовались ОН пролонгированной формы, во 2-й группе (129 пациентов) – ОН обычной формы высвобождения. Группы были сопоставимы по клинко-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.

Ретроспективный этап включал изучение 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 (Defined Daily Dose – DDD) при назначении ее по основному показанию в соответствии с анатомической терапевтической классификацией [9]. 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/1000 чел. в год. Расчет производили с учетом продаж всех групп ОН, которые регистрировались в КГУП «Приморская краевая аптека».

Для определения экономической целесообразности разных программ лечения, обладающих сопоставимой клинической эффективностью, наиболее перспективным является расчет показателя «стоимость–эффективность» (K_{eff}), который определяли на этапе наиболее активной антиангинальной терапии в стационаре:

$$K_{\text{eff}} = P \times 30 / (N_2 - N_1),$$

где 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.

Коэффициент «затраты–полезность» (CUA) на этапах стационарного и амбулаторно-поликлинического наблюдения и лечения рассчитывался по формуле:

$$CUA = P/U,$$

где P – стоимость лечения, включающая прямые и косвенные затраты, U – полезность определенного вмешательства, выраженная стандартизированным показателем, помноженным на определенное количество QALY.

Также анализировали приращение затрат на единицу полезности (CUA_{incr}) в зависимости от вида антиангинальной терапии, расчет проводили по формуле:

$$CUA_{\text{incr}} = (PC_1 + IC_1) / (U_{t1} - U_{t2}),$$

где PC_1 и IC_1 – прямые и косвенные затраты в разные временные промежутки, U_{t1} и U_{t2} – полезность на одном и другом этапе исследования. Затраты и

результаты были сопоставимы по времени, поэтому необходимости в дисконтировании не было.

Помимо обследования, предусмотренного стандартами диагностики стабильной стенокардии, проводилось анкетирование с использованием психометрической визуально-аналоговой шкалы для оценки качества жизни: в начале лечения, по окончании стационарного этапа и при амбулаторно-поликлиническом лечении через 1 и 3 месяца наблюдения. Статистический анализ проводился методами вариационной статистики. Исследование одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе ТГМУ.

Результаты исследования. ИСМН обычной формы высвобождения отличаются наиболее оптимальными затратными коэффициентами при условии получения заданной антиангинальной эффективности. Здесь более высокую позицию занял моносан (20 мг), его коэффициент «стоимость–эффективность» составил 17,5 ед., что на 0,5 ед. меньше, чем при применении пролонгированных ИСДН. При этом именно использование ИСМН «Моносан» демонстрировало наибольшую клиническую эффективность, выраженную в достоверном снижении количества приступов стенокардии через 30 дней терапии (Δ значений – 12). Количество приступов стенокардии за исследуемый период в этой группе уменьшилось на 12,3 %, что является наибольшим в целом по выборке (рис. 1).

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 при

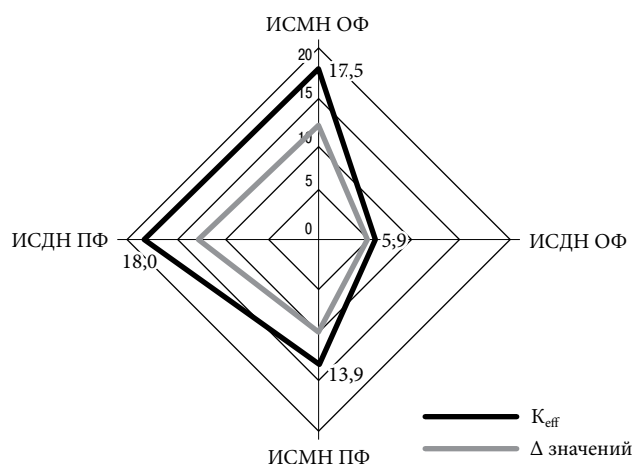


Рис. 1. Коэффициент «стоимость–эффективность» и разница в количестве приступов стенокардии в начале лечения и через 30 дней терапии:

ПФ – пролонгированная форма, ОФ – обычная форма.



Рис. 2. Коэффициент «затраты-полезность» при использовании разных групп ОН на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

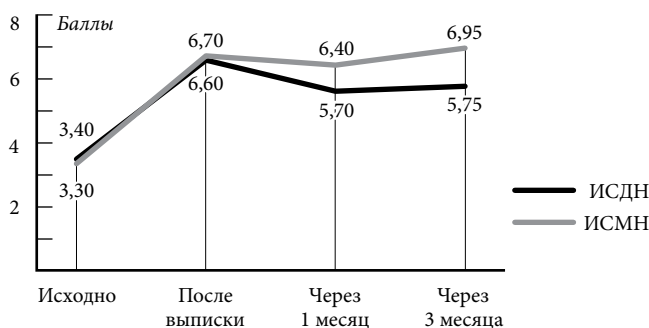


Рис. 3. Динамика показателей качества при применении ИСМН и ИСДН обычной формы высвобождения.

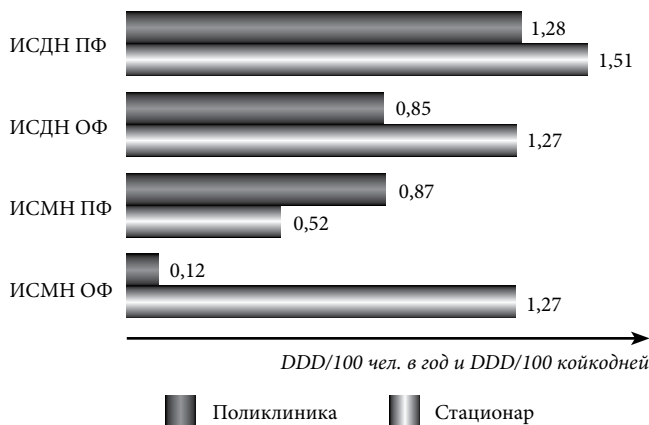


Рис. 4. Объем потребления разных групп ОН в стационаре и на этапе амбулаторно-поликлинической помощи: ПФ – пролонгированная форма, ОФ – обычная форма.

использовании двух различных видов медикаментов нет, основой адекватной оценки QALY будет качество жизни. Значения QALY лежат в диапазоне от 0 до 1, поэтому полезность любого состояния, отличного от состояния здоровья, всегда будет меньше 1. Определяя показатель качества жизни 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 и показателя качества жизни [7, 14].

Для обеспечения относительного благополучия пациента при использовании нитратов обычной формы высвобождения требуется 71 721,5 руб., а нитратов

Таблица
Качество жизни на разных этапах нитратной антиангинальной терапии

Группа	Показатель качества жизни, баллы			
	исходно	после выписки из стационара	через 1 мес после выписки	через 3 мес после выписки
1-я	3,5	6,9	6,5	7,4
2-я	3,3	6,8	6,0	6,1

пролонгированных форм – 55 458,1 руб. Коэффициент «затраты-полезность» к концу стационарного лечения во 2-й группе, где пациенты получали ОН обычной формы высвобождения, оказался на 21,3 % выше, чем в 1-й группе. Такие же различия зарегистрированы и на этапе амбулаторного лечения. В этом случае разница коэффициентов между 1-й и 2-й группами составила 48,3 % в пользу программы терапии, включающей ОН пролонгированной формы высвобождения (рис. 2).

Значения коэффициента «затраты-полезность» на амбулаторном этапе были существенно ниже таковых при лечении стабильной стенокардии в стационарном режиме. Различия регистрировались в обеих группах. При этом в 1-й группе наблюдалось снижение затрат, соотнесенных с утилитарностью более чем в 2 раза, во 2-й группе разница значений составила 80,1 %.

Интегральный показатель качества жизни в начале исследования был низким в обеих группах наблюдения, к концу стационарного лечения наблюдалось его достоверное увеличение. В дальнейшем он сохранялся на достаточно высоком уровне, но через 3 месяца во 2-й группе пациентов он значительно не изменялся в отличие от группы, использовавшей ОН пролонгированной формы (табл.).

Было сделано предположение, что довольно низкие показатели качества жизни во 2-й группе обусловлены использованием ИСДН, в связи с чем была выделена подгруппа, где пациенты получали ИСМН (моносан, 20 мг). В результате была отмечена существенная разница в оценке качества жизни среди пациентов, получавших ди- и моносанитраты. В частности, суммарный показатель качества жизни, определенный по визуально-аналоговой шкале, при приеме моносана через 3 мес практически не отличался от такового у пациентов, получавших пролонгированные формы ОН (рис. 3).

При исследовании объема потребления ОН при применении их по основному показанию выявлены некоторые различия на этапах стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения. 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 (рис. 4).

Обсуждение полученных данных. Фармакоэкономический анализ выявил преимущества ИСМН в антиангинальной терапии. Экономичность применения исследованного в работе ИСМН (моносан) имеет одинаковые положительные тенденции как при анализе «стоимость–эффективность», так и при анализе «затраты–полезность». Это связано с высокой клинической эффективностью, их хорошей переносимостью, а также сравнительно небольшой стоимостью указанных препаратов. Использование ИСМН сопровождается достоверным снижением числа приступов стенокардии и повышает качество жизни пациентов. Кроме того, показатели качества жизни сохраняются на высоком уровне и при длительном применении этой группы лекарственных средств.

Фармакоэпидемиологическое исследование показало достаточно низкую частоту использования ОН для антиангинальной терапии и консервативную 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 стабильной стенокардией оказался почти в 1,5 раза ниже, чем при лечении в стационаре и составлял $3,12 \pm 0,19$ DDD/1000 чел. в год. По-прежнему самый высокий уровень потребления выявлен для ИСДН пролонгированной формы ($1,28 \pm 0,38$ DDD/1000 чел. в год, а самый низкий – для ИСМН пролонгированной формы ($0,12 \pm 0,02$ DDD/1000 чел. в год).

Таким образом, и в амбулаторной практике для антиангинальной терапии недостаточно используются современные ОН. Средний показатель потребления препаратов депо-нитроглицерина составляет $0,11 \pm 0,02$, что практически равнозначно показателю потребления ИСМН, при том что последние признаются наиболее перспективными по фармакокинетическим параметрам, а применение пролонгированных форм нитроглицерина давно признано нецелесообразным. Такая ситуация может быть связана с приверженностью некоторых больных стабильной стенокардией к лечению препаратами депо-нитроглицерина и с отсутствием в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов конкретных указаний на нецелесообразность применения пероральных форм нитроглицерина.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Применение нитратов при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2006. №1. С. 83–85.
2. Карпов Ю.А. Лечение больных стабильной стенокардией: к выходу новых рекомендаций ВНОК // РМЖ. 2008. Т. 16, № 21. С. 1379–1384.
3. 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.

4. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // Сердце. 2003. № 2. С. 88–90.
5. 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 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4. С. 41–45.
6. Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И. Фармакоэкономический анализ органических нитратов в антиангинальной терапии стабильной стенокардии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 110–113.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. 2010. № 1. С. 11–14.
8. Abrams J. How to use nitrates // Cardiovasc. Drug Ther. 2002. Vol.16, No. 6. P. 511–514.
9. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Norway, 2005. 85 p.
10. Cori T., Stolfo Di.G., Sicuro S. et al. Nitroglycerine protects the endothelium from ischemia and reperfusion: human mechanistic insight // British Journal of Clinical Pharmacology. 2007. Vol. 64. P. 145–150.
11. 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.
12. 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.
13. Laher M., Vaughan A., Griffith C. et al. Cost-effective benefit and health economic of cardiac rehabilitation in elderly subject // EuroPrevent congress: abstracts. Madrid (Spain), 2007. P. 103.
14. Weinstein M.C., Torrance G., McGuire A. et al. QALY: the basics // Value and health. 2009. Vol. 12. P. 5–9.
15. Zarnke K.B., Levine M.A., O'Brien B.J. Cost-benefit analyses in the health // Journal of Clinical Epidemiology. 1997. Vol. 50, No. 7. P. 813–822.

Поступила в редакцию 12.01.2013.

ADVANTAGES OF LONG-TERM ORGANIC NITRATES IN ANTIANGINAL THERAPY OF STABLE ANGINA

E.V. Solyanik, E.V. Eliseeva

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary – The paper provides pro- and retrospective study of efficiency of organic nitrates in case of stable angina during the in-patient and outpatient treatment. The life quality indices considerably increased when using isosorbide 5-mononitrate. Besides, the pharmacoeconomic analysis confirmed the advantages of these medications from the standpoint of expediency. The authors have detected low total consumption of organic nitrates. The mean index measured in patients with ischemic heart disease was 4.57 ± 0.13 DDD/100 bed/days during the in-patient treatment and 3.12 ± 0.19 DDD/1000 men/year during the out-patient treatment. There was a positive tendency towards the increase of consumption of isosorbide 5-mononitrate of usual and long-term forms. The isosorbide dinitrate of usual dosage form used to treat stable angina did not show any economic advantages and medical efficiency.

Key words: isosorbide dinitrate, isosorbide 5-mononitrate, pharmacoeconomic analysis, life quality.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 76–79.