

# ОТЧЕТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОТКРЫТОЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ «ПРИОРИТЕТ» (ПектРол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне Терапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата)

От имени исследовательской группы  
Ю.А.Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

## Отчет по результатам открытой многоцентровой научно-практической программы «ПРИОРИТЕТ» (ПектРол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне Терапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата)

От имени исследовательской группы

Ю. А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

**Цель.** Оценить в рамках многоцентровой программы ПРИОРИТЕТ эффективность антиангинальной терапии при переходе от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, KRKA, Словения) у больных стабильной стенокардией.

**Материал и методы.** Программа ПРИОРИТЕТ проводилась в поликлиниках 14 городов. В исследование включено 286 больных со стабильной стенокардией, принимающих короткодействующие формы нитратов или пролонгированные формы изосорбида динитрата. Больных переводили без перерыва на прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (ИСМН) в дозе 40 мг один раз в сутки, сопутствующая терапия не менялась. Исходно и через 3 месяца лечения ИСМН определяли функциональный класс стенокардии, текущую терапию нитратами и сопутствующую терапию. Оценивали качество жизни больных посредством анкетирования.

**Результаты.** Закончили программу 275 и полностью соответствовали условиям протокола 261 пациент. Лечение ИСМН привело к снижению частоты и длительности приступов стенокардии ( $p < 0,001$ ), частоты приема сублингвального нитроглицерина, уменьшению функционального класса стенокардии ( $p < 0,0001$ ), увеличению дистанции ходьбы без возникновения боли в груди или одышки ( $p < 0,0001$ ). По данным анкетирования, за 3 месяца лечения ИСМН увеличилась толерантность к физической нагрузке ( $p < 0,0001$ ), снизилась частота побочных эффектов терапии нитратами ( $p < 0,0001$ ) и частота приступов стенокардии ( $p < 0,0001$ ), уменьшилась выраженность психологического дискомфорта ( $p < 0,0001$ ), повысилась удовлетворенность проводимой терапией ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Переход от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему ИСМН оказывает корригирующее влияние на качество жизни больных стабильной стенокардией: достоверно уменьшает частоту и длительность приступов стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональное состояние больных, обеспечивает высокую приверженность больных лечению.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, качество жизни, изосорбида-5-мононитрат

**РФК 2006; 4: 25-29**

### Report on open multicentral research program "PRIORITY" in clinical practice

### (Pektrol – quality of life in patients with stable angina pectoris treated with isosorbide-5-monomitrate in long-acting presentation)

On behalf of research group

Yu.A.Karpov

Russian cardiological research and production complex of Roszdrav, Moscow

**Aim.** In multicentral program PRIORITY to estimate the efficacy of antianginal therapy after switching patients with stable angina from therapy with short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation to therapy with isosorbide-5-monomitrate (Pectrol, KRKA, Slovenia) in once daily administrated presentation.

**Materials and methods.** PRIORITY program was held in out-patient clinics of 14 cities.

286 patients with stable angina, who took short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation, were included in research. Patients were switched without any break to the therapy with isosorbide-5-monomitrate (ISMN) in doze of 40 mg once a day, concomitant therapy was not changed. Initially and after 3 months of treatment with ISMN angina functional class, current therapy with nitrates and concomitant therapy were defined. Quality of life was also determined by questionnaire.

**Results.** 275 patients finished program and 261 of them were completely corresponded to the study protocol. The treatment with ISMN reduced the frequency and duration of angina attacks ( $p < 0,001$ ), the frequency of sublingual nitroglycerine intake, resulted in the reduction of functional class of angina ( $p < 0,0001$ ), the increase in walk distance without chest pain or dyspnoea ( $p < 0,0001$ ). According to questioning 3 months treatment with ISMN resulted in physical exercise tolerance increase ( $p < 0,0001$ ), reduction in number of side-effects of nitrates therapy ( $p < 0,0001$ ) and frequency of angina attacks ( $p < 0,0001$ ). Intensity of psychological discomfort was reduced ( $p < 0,0001$ ) and satisfaction with therapy was increased ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.** Switching from short-acting nitrates or isosorbide dinitrate in long-term acting formulation to the therapy with ISMN showed corctive influence on life quality in patients with stable angina: frequency and duration of angina attacks significantly reduced, physical exercise tolerance increased, psycho-emotional condition and patient compliance improved.

**Key words:** ischemic heart disease, angina, quality of life, isosorbide-5-monomitrate

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 25-29**

**Введение:** Стенокардия является основным проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). При этом стабильная стенокардия напряжения – самая распространенная форма ИБС. На ее долю приходит-

ся 70-80% всех случаев ИБС. Распространенность ишемической болезни сердца среди населения возрастает даже в тех странах, где наблюдается снижение смертности от ИБС. Подходы к лечению больных

со стабильной стенокардией напряжения существенно изменились за последние годы. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов совместно с Европейскими обществами по борьбе с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также Российскими рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии [1], больным ИБС назначают комплексное лечение, включающее терапию пролонгированными нитратами, антиромботическую терапию,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гиполипидемическую терапию.

Клиническая программа ПРИОРИТЕТ (Пектрол – качество жизни больных стабильной стенокардией на фоне терапии пролонгированной формой изосорбида-5-мононитрата) – это круглый стол, за которым сидят терапевты, кардиологи и пациенты со стенокардией, объединенные поиском решения одного вопроса "Как достичь максимального антиангинального эффекта при минимуме нежелательных явлений?".

**Цель программы** провести оценку клинической эффективности антиангинальной терапии при переходе от приема короткодействующих форм нитратов или пролонгированной формы изосорбида динитрата к однократному приему пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, KRKA, Словения) у больных стабильной стенокардией.

**Дизайн.** Многоцентровую программу ПРИОРИТЕТ проводили в поликлиниках 14 городов нашей страны. Критерии включения: больные со стабильной стенокардией, подтвержденной на основе клинической картины и результатов нагрузочных проб; принимающие короткодействующие формы нитратов или пролонгированные формы изосорбида динитрата в течение как минимум последних трех месяцев; возраст от 30 лет; для женщин детородного возраста – эффективная контрацепция.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия; тяжелые сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на качество жизни больного; госпитализация в течение последнего месяца перед включением в программу; острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в программу; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции (тиреотоксикоз, либо некомпенсированный гипотиреоз); беременность и период лактации; алкоголизм и наркомания.

У пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, регистрировали данные анамнеза, функциональный класс ИБС (согласно Канадской классификации), отмечали имеющиеся сердечно-сосудистые факторы риска, текущую терапию нитратами и сопутствующую терапию. Пациенты заполня-

ли анкету по качеству жизни, после чего их переводили на прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата в дозе 40 мг/сут. Через три месяца после перехода на однократный прием изосорбида-5-мононитрата, повторно оценивали функциональный класс ИБС, отмечали информацию о текущей дозе нитратов, изменения в сопутствующей терапии, больной повторно заполнял анкету по качеству жизни. Больные обязательно отвечали на вопрос, какую терапию они предпочитают для дальнейшего лечения. В случае досрочного прекращения участия в программе отмечалась ее причина.

Отмену лечения нитратами на любой срок не предусматривали, всю предыдущую терапию не изменяли. Больные переходили на лечение изосорбида-5-мононитратом без перерыва, при необходимости была возможна коррекция его дозы и использование любых короткодействующих форм нитратов.

Качество жизни оценивали посредством анкетирования по вопроснику Zwinderman, включающему три важных параметра, определяющих качество жизни пациентов со стабильной стенокардией: ограничение ежедневной активности (толерантность к физической нагрузке), наличие приступов стенокардической боли и психологический дискомфорт.

**Статистический анализ** проводили с использованием программного обеспечения SAS, версия 6.12, предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне лечения проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считались достоверными при  $p < 0.05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm std$ .

Таблица. Факторы риска и сопутствующие заболевания

	Количество	
	больных	%
Артериальная гипертония	238	91,2
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	175	67,0
Низкая физическая активность	169	68,4
Гиперлипидемия	168	64,4
Избыточный вес		
– по мнению врачей и пациентов	151	57,9
– по индексу массы тела	216	83,0
Острый инфаркт миокарда	93	35,6
Сахарный диабет	47	18,0
Курение		
– в настоящее время	47	18,0
– курили ранее	40	15,3

## Результаты

Исходно по программе «ПРИОРИТЕТ» обследовали 286 пациентов со стабильной стенокардией, из которых закончили программу 275 и полностью соответствовали условиям протокола 261 пациент – 116 (44%) мужчин и 145 (56%) женщин. Средний возраст составил  $63 \pm 9$  лет (37-90 года). Индекс массы тела составил  $29 \pm 4$  кг/м<sup>2</sup>, нормальный вес был у 17% пациентов, избыточный вес у 50% и ожирение у 33% больных. Длительность ИБС на момент включения в программу была  $9 \pm 7$  лет, менее 5 лет у 27% пациентов, 5-9 лет у 45%, 10 и более лет у 28% больных. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний имелись у всех больных (табл.).

При включении в программу все больные получали комплексное лечение ИБС, артериальной гипертензии и гиперлипидемии: ингибиторы АПФ принимали – 167 (64%) больных; диуретики – 87 (33%);  $\beta$ -адреноблокаторы – 83 (32%); антагонисты кальция – 43 (17%); аспирин – 100 (38%); гиполипидемические препараты – 45 (17%); сердечные гликозиды – 7 (3%). Препараты других групп принимали 247 (88,2%) больных.

Перед началом лечения пролонгированной формой изосорбида-5-мононитратом нитроглицерин принимали 40 (15%) больных. Частота приема нитратов составила от одного до 6 раз в сутки. В основном нитраты принимались перорально – 73,5%; только сублингвальный прием был у 16,5% больных и как сублингвально, так и перорально принимали нитраты 10% пациентов. Через 3 месяца лечения изосорбида-5-мононитратом в дозе 40 мг/сут при возникновении приступов стенокардии дополнительно принимали нитраты сублингвально 8% больных. Динамика функционального класса ИБС на фоне перехода с лечения короткодействующими формами нитратов на однократный прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (ИСМН) представлена на рис. 1.

Средняя дистанция ходьбы без возникновения боли в груди или одышки на фоне приема ИСМН увеличилась и составила  $770 \pm 493$  (20-3000) метров ( $p < 0.0001$ ) (рис. 2).

Исходно длительность более груди за день составляла  $8,5 \pm 6$  (1-40) минут. Через 3 месяца лечения изосорбида-5-мононитратом она сократилась до  $3,9 \pm 3,8$  (0-20) минут ( $p < 0.001$ ) (рис. 3).

Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом короткодействующих форм нитратов, исходно были зарегистрированы у 202 (77,4%) пациентов. Через 3 месяца лечения Пектролом у 59 (22,6%) больных, не имевших нежелательных явлений, они не появились. У 127 (48,7%) пациентов на фоне лечения ИСМН НЯ исчезли, и только у 75 (28,7%) они

сохранились ( $p < 0.001$ ). Выраженность НЯ на фоне приема короткодействующих форм нитратов через 3 месяца лечения Пектролом достоверно уменьшилась (рис. 4)

Исходно ежедневные приступы стенокардии были у 155 (60%) больных; еженедельные приступы стенокардии – у 100 (38%) больных и реже 1 раза в неделю – у 6 (2%) больных. Через три месяца лечения ИСМН все больные отметили уменьшение количества приступов стенокардии, при этом ежедневные приступы оставались у 48 (18%) больных; еженедельные у 138 (53%) больных и отсутствовали у 75 (29%) больных.

До приема ИСМН результатами лечения стенокардии были удовлетворены 13 (5%) пациентов, умеренно удовлетворены 108 (41,4%) и неудовлетворены 140 (53,6%) больных. Удовлетворены результатами лечения изосорбида-5-мононитратом

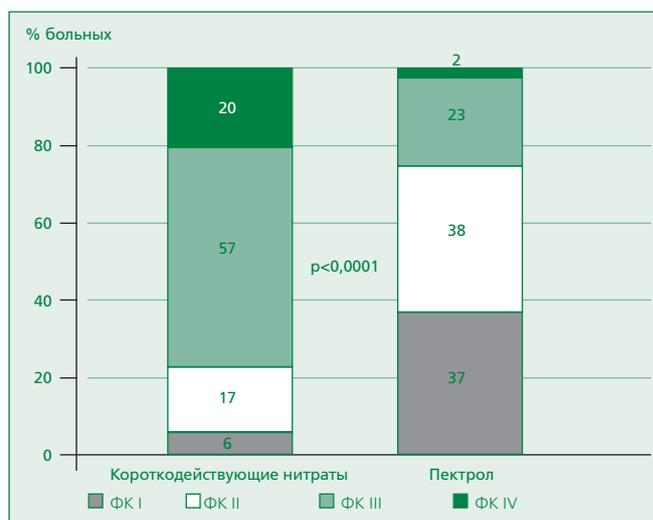


Рис. 1. Динамика функционального класса ИБС на фоне перехода с лечения короткодействующими формами нитратов на однократный прием пролонгированной формы изосорбида-5-мононитрата (Пектрол, КРКА)

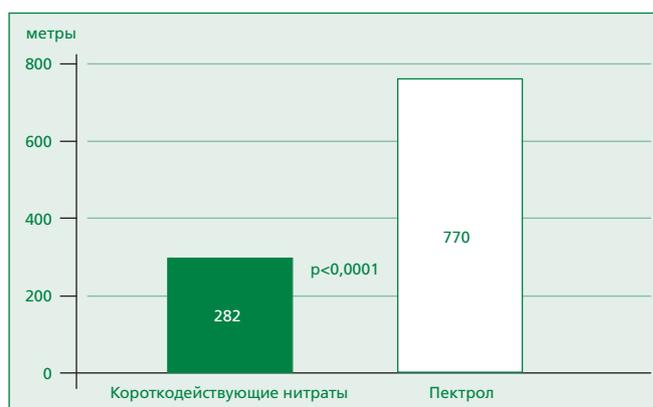


Рис. 2. Дистанция ходьбы без возникновения боли в груди или одышки (метры)



Рис. 3. Длительность болей в груди в день (мин)

были 222 (85,1%), умеренно удовлетворены 27 (10,3%) и неудовлетворены 12 (4,6%) больных. После окончания программы продолжили прием изосорбида-5-мононитрата 227 больных (87%), вернулись к ранее проводимому лечению 34 (13%) больных.

В результате перехода с многократного приема короткодействующих форм нитратов на лечение ИСМН (Пектрол, КРКА) достоверно уменьшилось количество и длительность приступов стенокардии, как при физической нагрузке, так и в покое, сократилось число побочных явлений от лечения нитратами, улучшилось общее самочувствие пациентов, что привело к улучшению качества жизни и активизации больных (рис. 5). Эти положительные изменения подтверждены как лечащими врачами, так и мнением пациентов.

### Обсуждение

Нитраты являются одними из самых эффективных и наиболее часто применяемых лекарственных пре-

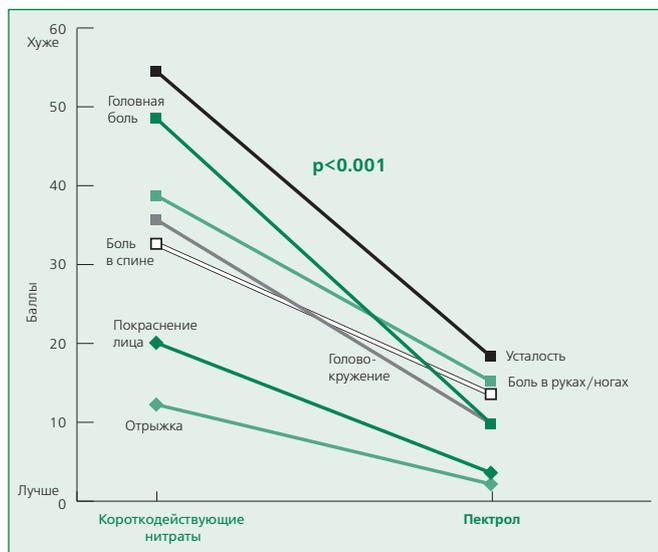


Рис. 4. Выраженность нежелательных явлений

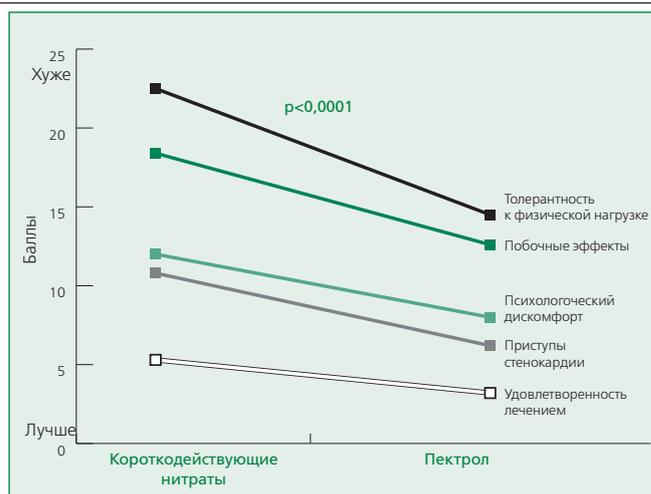


Рис. 5. Качество жизни пациентов на фоне приема различных нитратов

паратов в кардиологии. Опыт применения нитратов насчитывает более 100 лет. Обоснованность применения нитратов при лечении пациентов с ИБС определяется достоверным снижением частоты приступов стенокардии, уменьшением глубины ишемической депрессии ST-сегмента в период ангинозных болей и при безболевыми эпизодами ишемии на фоне их приема. Практически все больные ИБС, как и сто лет назад принимают нитраты. Однако за это время требования к нитратам, предназначенным для длительного лечения ИБС, претерпели значительные изменения. Сегодня одно из основных требований – однократный прием лекарственного средства в течение суток, поскольку необходимость частого приема короткодействующих препаратов приводит к несоблюдению больными предписанного режима приема препарата. Кроме того, необходимо быстрое наступление терапевтического эффекта и минимальный риск развития толерантности к ним.

Одна из основных целей лечения больных ИБС – устранение или уменьшение симптомов ишемии миокарда и ее основного клинического проявления – стенокардии (антиангинальный эффект лечения). Не менее важным является и улучшение качества жизни пациента. Обе задачи тесно связаны между собой. Ближайшая задача – это устранение болевого синдрома, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение психоэмоционального статуса и др., а долгосрочная – влияние на выживаемость больных и частоту госпитализаций [5]. Все эти задачи успешно решаются своевременным назначением β-блокаторов, статинов, антагонистов кальция и нитратов.

К сожалению, при регулярном использовании нитратов врачи могут сталкиваться с развитием толерантности – уменьшением продолжительности и выраженности эффекта препарата при регулярном при-

менении и потребность в применении все большей и большей дозы для достижения такого же эффекта. Риск развития толерантности прямо пропорционален длительности лечения и режиму приема препарата. Чем более постоянная и длительная концентрация препарата в крови поддерживается в организме, тем больше риск развития толерантности. Применение обычных форм нитратов способствует повышению частоты ночной стенокардии, что является синдромом «рикошета». Только пролонгированные формы ИСМН позволяют достичь хорошего антиангинального эффекта и имеют при этом минимальный риск развития как толерантности к нитратам, так и к возникновению синдрома «рикошета», поскольку имеют специально рассчитанное время действия для создания короткого безнитратного периода [12].

### Выводы:

1. Лечение пролонгированной формой ИСМН (Пектрол, КРКА) оказывает многоплановое корриги-

рующее влияние на качество жизни больных стабильной стенокардией: достоверно уменьшает частоту и длительность приступов стенокардии напряжения и покоя, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональное состояние больных.

2. Удобный режим дозирования препарата (один раз в сутки), в сочетании с хорошей эффективностью и переносимостью терапии, обеспечивает высокую приверженность больных лечению.

Многоцентровая программа ПРИОРИТЕТ проводилась в поликлиниках 14 городов нашей страны - Белгорода, Благовещенска, Воронежа, Екатеринбурга, Красноярска, Курска, Магнитогорска, Москвы, Омска, Перми, Санкт-Петербурга, Тюмени, Челябинска, Ярославля). Выражаем глубокую благодарность всем соисполнителям, принявшим участие в программе.

Благодарим фармацевтическую компанию KRKA (Словения) за предоставленные препараты.

### Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Подготовлен комитетом экспертов ВНОК, секция ИБС
2. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. Circulation 1999;99:2829-48
3. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
4. Jaffrani N.A., Ehrenpreis S., Laddu A., Somberg J. Therapeutic approach to unstable angina- nitroglycerin, heparin and combined therapy. Am. Heart J. 1993; 126; 5: 1239-1242.
5. Taylor S.H. Drug therapy and quality of life in angina pectoris. Am. Heart J. 1987; 114: 234-240.
6. Zwinderman A.H., Niemeyer M.G. and others Application of item response modeling for quality of life assessment: effects of two nitrate treatment regimens in stable angina pectoris. Proceedings of Symposium 10 2nd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) Berlin, September 17-20, 1997; 48-56.
7. Reeves J.T. Medical management of the patient with angina pectoris: on overview of the problem. Circulation. 1982; II; 56: 3-12.
8. Ignarro L.J., Byns R.E., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. Circ Res. 1987; 61: 866-879.
9. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980; 288: 373-376.
10. Myers P.R., Minor R.L. Jr., Guerra R. Jr., Bates J.N., Harrison D.G. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. Nature. 1990; 345: 161-163.
11. Parker J.O., Wisenberg G. Antianginal effects of sustained release isosorbide-5-mononitrate. Circulation. 1989; П; 80: 267-268.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца. Кардиология. 2000; 7: 85-96.