

# Porównawcza ocena skuteczności klinicznej dwóch dawek czteroazotanu pentaerytrytylu\* (100 mg i 30 mg) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową

## Comparison of the clinical efficacy of two doses of pentaerythritol tetranitrate 100 mg and 30 mg in patients with stable angina

Zygmunt Sadowski<sup>1</sup>, Marek Kośmicki<sup>1</sup>, Hanna Szwed<sup>1</sup>,  
 Dariusz Wojciechowski<sup>3</sup>, Marek Kowalewski<sup>3</sup>, Iwona Korzeniowska-Kubacka<sup>2</sup>,  
 Ilona Kowalik<sup>1</sup> i Ryszard Piotrowicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika i Zakład Rehabilitacji Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup>Oddział Kardiologii Szpitala Wolskiego w Warszawie

### Abstract

**Background:** *During the past ten years numerous experimental and clinical trial results have been published on the effectiveness and lack of tolerance following administration of high doses of pentaerythritol tetranitrate (PETN) in patients with stable angina. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of two doses of PETN: 100 mg (PETN-100) and 30 mg (PETN-30), after a single dose and in long-term therapy.*

**Material and methods:** *The randomized, double-blind study, in comparison with placebo (P) and sublingual nitroglycerin 0.5 mg (NTG), comprised 30 patients with proven stable angina, who received PETN-100 or PETN-30, once daily, during two, 2-week intervals, following cross-over after the I stage of treatment was conducted. Clinical evaluation of both PETN doses based upon exercise tests on a treadmill (ET), was performed prior to, as well as 3 and 6 hours following the administration of investigated drugs, after the first dose, and after two weeks of treatment. Anginal pain and nitroglycerin consumption were also noted in a patient diary. In order to standardize the effect of PETN in comparison to NTG, we performed two ETs during the initial visit: first after oral placebo ingestion and then after 3 hours in 5 minutes after sublingual NTG administration.*

**Results:** *Both 3 and 6 hours after single or during chronic PETN-100 administration, the following ET parameters significantly increased in comparison to placebo: total walking time (WTT) by 14.4 to 18.0%; walking time to angina (WTA) by 24.5 to 28.4%, as well as walking time to ischemia (WTI) by 31.3 to 37.6% ( $p < 0.0001$ ). Increase in walking time 6 hours after*

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Zygmunt Sadowski

II Klinika Choroby Wieńcowej IK

ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

tel/faks (0 22) 844 95 10, e-mail: Zygmunt.Sadowski@ptkardio.pl

Nadesłano: 8.10.2004 r.

Przyjęto do druku: 8.12.2004 r.

\*Pentaerythritol produkcji GALENA (Wrocław)

*PETN-100 administration amounted to 90% of peak NTG efficacy, considering WTT and WTA, as well as nearly 80%, considering WTI. The number of anginal episodes, as well as consumption of nitroglycerin, were also significantly reduced during PETN-100 treatment. During long-term PETN-30 administration only a slight exercise tolerance improvement, limited to three hours after drug ingestion was observed.*

**Conclusions:** *Comparative investigations demonstrated the high efficacy of PETN-100 tablets, regarding exercise tolerance improvement, decrease of anginal pain episodes, and nitroglycerin consumption during chronic administration in patients with stable angina. However, the efficacy of PETN-30 was insufficient.* (Folia Cardiol. 2004; 11: 939–951)

### **stable angina, nitrates, exercise treadmill testing**

## **Wstęp**

W ciągu ostatnich lat przedstawiono wiele eksperymentalnych i klinicznych badań dotyczących organicznych azotanów, których wyniki poszerzyły stan wiedzy o ich biotransformacji, mechanizmach działania, a zwłaszcza o zjawisku tolerancji. Wyniki tych badań spowodowały istotne modyfikacje w postępowaniu terapeutycznym [1–5].

Podczas 125-letniej historii klinicznego stosowania azotanów (jako donorów NO) w leczeniu choroby wieńcowej w latach 70. i 90. pojawiły się krytyczne opracowania wskazujące na istotne ograniczenia skuteczności tej metody terapeutycznej.

Needleman i wsp. [6] wykazali, że w przypadku zastosowania doustnych dawek tych leków następuje w wątrobie gwałtowny metabolizm (znany jako efekt pierwszego przejścia przez wątrobę), a we krwi występują wówczas subterapeutyczne stężenia, co w konsekwencji powoduje utratę bądź niedostateczne działanie.

W odpowiedzi na krytyczne oceny wprowadzono kilkakrotnie wyższe dawki leków podawanych doustnie, zaczęto podawać azotany w sposób omijający wątrobę, dokonano syntezy aktywnych metabolitów dwuazotanu izosorbidu (ISDN, *isosorbide dinitrate*), nieulegających metabolizmowi wątrobowemu, jak monoazotan izosorbidu (IS-5-MN).

Druga fala krytyki organicznych azotanów dotyczyła występowania zjawiska tolerancji. Już w 1888 r. opisał je Stewart (*remarkable tolerance of nitroglycerin*). Polega ono na osłabieniu bądź zaniku działania azotanu podawanego przewlekle w sposób ciągły (doustnie 2 lub więcej razy w ciągu doby w równych odstępach czasu, ciągła infuzja dożylna, plastry). Najwcześniej wykryto tolerancję na nitroglicerynę, ale później wykazano, że obejmuje ona także dwuazotan izosorbidu (ISDN) i monoazotan izosorbidu (IS-5-MN). Nie obserwowano występowania toleran-

cji podczas stosowania czteroazotanu pentaerytrytylu (PETN, *pentaerythritol tetranitrate*) [7–18].

Eksperymentalne i kliniczne badania biotransformacji azotanów przeprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat pozwoliły na wyjaśnienie głównych przyczyn tolerancji jako złożonego i nie do końca poznanego procesu biochemicznego o potencjalnym działaniu szkodliwym dla ustroju. Upraszczając, uważa się, że działanie rozszerzające naczynia organicznych azotanów zależy od równowagi uwalniania tlenu azotu (NO) i wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) (głównie anionu ponadtlenkowego  $\cdot\text{O}_2^-$ ) [2, 5, 19, 20]. W warunkach fizjologicznych niewielkie ilości  $\cdot\text{O}_2^-$  są szybko inaktywowane przez system zmiataczy wolnych rodników z dysmutazą nadtlennową (SOD, *super oxide dismutase*) i katalazą, który nie wystarcza po podawaniu dużych dawek azotanów. Podwyższone stężenie  $\cdot\text{O}_2^-$  wywołuje rozłączenie dwóch domen syntazy tlenu azotu (NOS): oksygenazy i reduktazy, co powoduje wytwarzanie  $\cdot\text{O}_2^-$  zamiast NO.

Drugim źródłem  $\cdot\text{O}_2^-$  są oksydazy błony komórkowej: NAD(P)H (jako bezpośredni efekt cząsteczki NTG) i oksydaza ksantynowa. Wraz z wyczerpaniem systemu zmiataczy wolnych rodników rolę przeciwutleniacza przejmuje NO, który łączy się z  $\cdot\text{O}_2^-$ , tworząc nadtlenoazotyn (ONOO $\cdot$ ). Związek ten zwęża naczynia i może wywierać działanie cytotoksyczne, uszkadzając enzymy zawierające grupę sulfhydrylową (cyklaza guanylowa), lipidy (z powstaniem toksycznych izoprostanów i aldehydów), białka, DNA i struktury komórkowe [2, 5, 13, 19–24].

Związany z tolerancją stres oksydacyjny ściana naczynia oraz upośledzenie wytwarzania NO, aktywacja płytek krwi, uwalnianie mediatorów kurczących tętnice, pobudzenie układu współczulnego i systemu renina–angiotensyna, inaktywacja ważnych enzymów z grupą SH — sprzyjają rozwojowi miażdżycy i nasilaniu niedokrwienia.

Według Schwemmer i Bessenge donory NO różnią się nasileniem wytwarzania ROS w komórkach: najwyższe stężenie wywołuje nitrogliceryna, a PETN jest jedynym donorem niewywołującym istotnego wzrostu stężenia ROS i niepowodującym tolerancji [13, 25, 26].

Brak zjawiska tolerancji podczas ciągłego, przewlekłego podawania PETN warunkuje kilka czynników. Za najbardziej istotny uznano fakt, że główny aktywny metabolit — PEDN — w trakcie uwalniania NO wykazuje równocześnie potencjał redukcyjny, chroniący syntazę tlenu azotu (NOS) przed „rozłączeniem” [5].

Ponadto wykazano, że PETN podwyższa w komórkach śródbłonna stężenie ferrytyny — białka o właściwościach antyoksydacyjnych oraz zwiększa ekspresję hemooksygenazy-1 i enzymatyczną aktywność tego obronnego białka. Ocenia się, że oba białka o właściwościach antyoksydacyjnych, wytwarzane po podaniu PETN, ale nie po stosowaniu innych donatorów NO, uczestniczą w zapobieganiu tolerancji i ochronie komórek naczyń przed cytotoksycznym i miażdżycorodnym działaniem ROS [27, 28].

Współczesne badania eksperymentalne i kliniczne dotyczące zjawiska tolerancji azotanów wskazują na unikalną charakterystykę PETN, co spowodowało ponowny wzrost zainteresowania tym lekiem. Wraz z rejestracją i produkcją tabletek Pentaerytrytolu 100 mg rozpoczęto pierwsze badania dotyczące skuteczności klinicznej tej dawki w porównaniu z tabletkami 30-miligramowymi.

## Material i metody

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym porównano skuteczność dwóch dawek czteroazotanu pentaerytrytylu: tabletek 100 mg albo 30 mg, ze zmianą grup po pierwszej fazie leczenia u chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Skuteczność dawek leku oceniano obiektywną metodą powtarzanych prób wysiłkowych na bieżni oraz metodą subiektywną, polegającą na prowadzeniu przez chorych dzienników, w których odnotowywali wystąpienie bólów wieńcowych i liczbę przyjętych tabletek nitrogliceryny stosowanych podjęzykowo.

Badania prowadzono w 3 niezależnych ośrodkach: II Klinice Choroby Wieńcowej, Klinice Rehabilitacji Kardiologicznej Instytutu Kardiologii w Warszawie oraz Oddziale Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Wolskiego w Warszawie.

Do badania włączono 30 pacjentów w wieku 18–70 lat ze stabilną chorobą wieńcową trwającą od co najmniej 3 miesięcy, z typowymi bólami wysiłkowymi

występującymi  $\geq 1$  w tygodniu, dodatnią próbą wysiłkową między 3. a 9. min według protokołu Bruce’a z towarzyszącym bólem w klatce piersiowej. Ponadto u kobiet chorobę wieńcową potwierdzano badaniem koronarograficznym lub rozpoznawano na podstawie przebytego zawału serca albo badaniem radioizotopowym czy echokardiograficzną próbą dobutaminową.

W trakcie badania stosowano 3 rodzaje tabletek zawierających placebo, PETN w dawce 100 mg albo 30 mg. Preparaty nie różniły się pod względem wyglądu, smaku i czasu rozpadu tabletki. Jedyną różnicą była dawka PETN oraz oznaczenie kodowane na opakowaniu zewnętrznym i blistrze leku. Lekarze, personel uczestniczący w badaniu, pacjenci i statystycy nie znali znaczenia kodu.

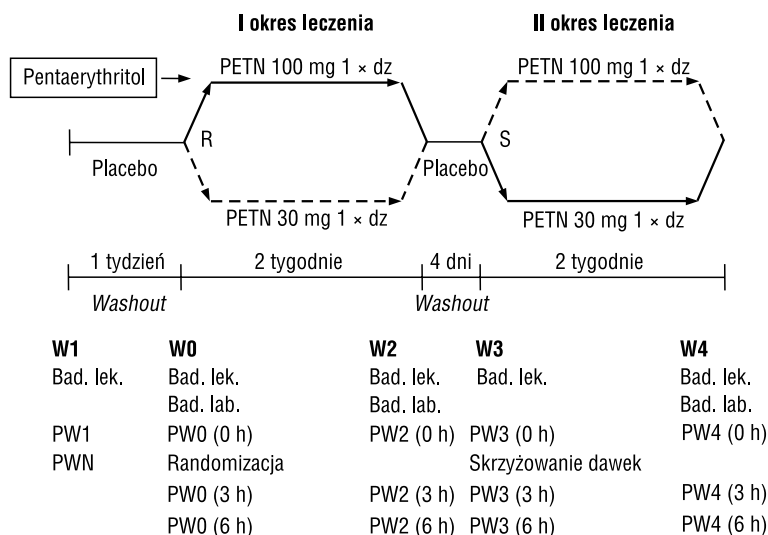
Na rycinie 1 przedstawiono schemat badania.

W trakcie programu każdy pacjent odbywał 5 wizyt lekarskich. W czasie wstępnej wizyty kwalifikacyjnej (W1) oceniano stan chorego, przeprowadzono pomiar częstości rytmu, ciśnienia tętniczego, rejestrowano zapis EKG, ustalano wskazania i brak przeciwwskazań do udziału w badaniu, informowano szczegółowo o celach i programie działania oraz uzyskiwano świadomą zgodę pacjenta.

Pacjenci otrzymywali zakodowane placebo, które mieli przyjmować przez tydzień, oraz dziennik, w którym odnotowywali występowanie bólów dławicowych i wykorzystanie nitrogliceryny. Omawiano również program leczenia (leki niewskazane i dopuszczalne) i zalecano stosowanie podjęzykowe nitrogliceryny w razie bólu wieńcowego. Przeprowadzono pierwszą próbę wysiłkową (PW) po podaniu placebo, a 3 h później kolejną — 5 min po podjęzykowym podaniu 0,5 mg nitrogliceryny (PWN). Do dalszych badań kwalifikowano chorych wrażliwych na nitroglicerynę, u których występowało co najmniej 10-procentowe wydłużenie całkowitego czasu marszu (w sekundach) oraz czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm w porównaniu z pierwszą próbą wysiłkową przeprowadzoną po przyjęciu placebo.

Podczas wizyty kwalifikacyjnej (W0), po 7-dniowym okresie oceny stabilności klinicznej chorego w okresie przyjmowania placebo, przeprowadzono wyjściową próbę wysiłkową po podaniu placebo w celu oceny powtarzalności wyników w porównaniu z próbą W1 w granicach 20% odnośnie całkowitego czasu marszu. Zakwalifikowanych chorych metodą zaklejonych kopert losowo przydzielano do grup, w których w I fazie leczenia stosowano dwie dawki PETN: 100 mg albo 30 mg.

Chorym podawano wylosowaną tabletkę, a następnie 3 i 6 h później po jednorazowym podaniu przeprowadzono próbę wysiłkową w celu oceny cał-



**Rycina 1.** Schemat badania; W — wizyta, Bad. lek. — badanie lekarskie, Bad. lab. — badania laboratoryjne, PW — próba wysiłkowa, PWN — próba wysiłkowa po nitroglicerynie s.l., R — randomizacja, S — skrzyżowanie dawek, PETN — czteroazotan pentaerytrytylu, Washout — wypłukanie

**Figure 1.** Study design; W — visit, Bad. lek. — medical exam, Bad. lab. — laboratory investigations, PW — exercise test, PWN — after sublingual glyceryl trinitrate, R — randomization, S — crossover, PETN — pentaerythrityl tetranitrate

kwitego czasu marszu (s) (WTT, *walking total time*), czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm (WTI, *walking time to ischemia*) oraz czasu do wystąpienia bólu (WTA, *walking time to angina*). Określano wielkość wydatku energetycznego w jednostkach MET i obliczano iloczyn częstości rytmu zatokowego (HR, *heart rate*) oraz skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) — tzw. produkt podwójny — na szczycie próby wysiłkowej.

Przed każdą próbą wysiłkową w trakcie całego programu na początku oraz po 3 i 6 h po przyjęciu przez pacjentów PETN mierzono HR, wartości SBP i ciśnienia rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) po 10 min leżenia, a następnie po 2 min stania oraz na szczycie wysiłku.

Chorzy przyjmowali placebo albo PETN w dawce 30 mg lub 100 mg raz dziennie około godz. 8 rano: placebo przez tydzień — między wizytą W1 i W0, a następnie przez 2 tygodnie (między wizytą W0 a W2) wylosowaną dawkę PETN i później przez 4 dni placebo (*washout*). Podczas kolejnej wizyty (W3) zamieniano dawki PETN: chorzy otrzymujący zakodowaną dawkę 100 mg przez dalsze 2 tygodnie przyjmowali PETN w dawce 30 mg i odwrotnie. Dzięki temu zabiegowi każdego pacjenta przez 2 tygodnie leczono PETN w dawce 100 mg oraz 30 mg. W trakcie każdej wizyty chorzy otrzymywali zakodowane tabletki oraz dziennik, w którym odnotowywali liczbę bólów i liczbę przyjętych tabletek nitrogliceryny.

Podczas każdej wizyty przeprowadzano próby wysiłkowe zgodnie z następującymi zasadami [29]: PW (0 h) podczas wizyt W1, W0 i W3 przeprowadzano po podaniu placebo, PW (3 h) i PW (6 h) w czasie wizyt W0 i W3 — w 3. i 6. godzinie po jednorazowym podaniu zakodowanej dawki PETN (po okresie placebo). Pierwszą próbę wysiłkową (0 h) podczas wizyt W2 i W4 przeprowadzano 24 godziny po przyjęciu tabletki w celu oceny skuteczności dawki PETN po upływie doby od podania, a następnie 3 i 6 h po podaniu zakodowanej tabletki, którą chory przyjmował przez 2 tygodnie w celu oceny skuteczności tej dawki PETN po 2 tygodniach stosowania (po wielokrotnym podaniu). Porównanie wyników po jednorazowym i wielokrotnym zastosowaniu leku pozwalało stwierdzić, czy występuje osłabienie działania badanej dawki PETN, znane jako zjawisko tolerancji. Podczas wizyt W0, W2 i W4 pobierano krew do badań laboratoryjnych w celu wykluczenia wpływu leku na podstawowe wskaźniki krwi oraz funkcję nerek i wątroby.

### Analiza statystyczna

Oceniano losowość próby oraz zgodność dystrybucji zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. W celu oszacowania zmian dotyczących podstawowych kryteriów oceny, zarejestrowanych w poszczególnych grupach, zastosowano sparowany test *t*-Studenta lub nieparametryczny test Wilcoxon. Weryfikację

hipotez zerowych przeprowadzono, przyjmując poziom istotności statystycznej  $\alpha \leq 0,05$ .

Podczas opracowywania wyników posługiwano się arkuszem kalkulacyjnym Excel 7.0 oraz pakietem statystycznym SAS 8.0.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę niezależnej Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie.

## Wyniki

Do badań włączono 30 pacjentów, w tym 27 mężczyzn (90%) i 3 kobiety w wieku  $60,8 \pm 8,2$  roku. Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

U wszystkich chorych udokumentowano stabilną chorobę wieńcową i w czasie badań kwalifikacyjnych wykazano powtarzalne wyniki próby wysiłkowej oraz wrażliwość na podaną podjęzykowo nitroglicerynę.

Spośród badanych wskaźników klinicznych: HR, SBP, DBP w pozycji leżącej i stojącej, stosowanych do oceny przed każdą próbą wysiłkową oraz na szczycie wysiłku działania obu dawek PETN w porównaniu z placebo, najbardziej czułym wskaźnikiem okazał się HR. Wszystkie pomiary częstości rytmu zatokowego — zarówno po 3, jak i po 6 h od podania dawki 100 mg PETN — wykazały znaczące zwiększenie średnich wartości HR po podaniu jednorazowym oraz po 2-tygodniowej terapii tą dawką leku: od 4,4% do 7,2% ( $p < 0,01$ ; do 0,0001).

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej grupy chorych

**Table 1.** Characteristics of the study patients

Liczba pacjentów	30 (100%)
Wiek (lata)	$60,8 \pm 8,2$
Wzrost [m]	$1,73 \pm 0,07$
Masa ciała [kg]	$78,3 \pm 10,2$
Wskaźnik masy ciała	$26,0 \pm 2,6$
Bóle wieńcowe od lat	$30 (100\%)$ $5,6 \pm 5,1$
Zawał serca	$20 (66,7\%)$
Pomostowanie aortalno-wieńcowe	$9 (30,0\%)$
Przeszkórna interwencja wieńcowa	$11 (36,7\%)$
Koronarografia:	$19 (63,3\%)$
1 tętnica	$6 (31,6\%)$
2 tętnice	$9 (47,4\%)$
3 tętnice	$4 (21,0\%)$
Nadciśnienie tętnicze	$19 (63,3\%)$
Cukrzyca typu 2	$1 (3,3\%)$
Zaburzenia lipidowe	$21 (70,0\%)$

Średni przyrost HR po podaniu 30 mg PETN był znacznie mniejszy i tylko 2-krotnie (po podaniu jednorazowym i wielokrotnym) odnotowano istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ).

Średnie wartości SBP w grupach przyjmujących PETN w dawce 100 mg i 30 mg nieznacznie się zmniejszyły, osiągając istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z placebo — tylko raz po zastosowaniu dawki 100 mg i 3-krotnie po zastosowaniu dawki 30 mg.

U żadnego z chorych nie wystąpiły objawy hipotonii czy hipotonii ortostatycznej.

Średnie wartości DBP w grupach po jednorazowym i wielokrotnym podaniu PETN w dawce 100 mg zmniejszyły się nieznacznie i tylko dwukrotnie redukcja ta była istotna statystycznie. Po zastosowaniu PETN w dawce 30 mg średnie wartości w grupach nie różniły się od uzyskanych po zastosowaniu placebo.

Podstawową, obiektywną metodą oceny skuteczności dwóch zakodowanych dawek PETN: 100 mg oraz 30 mg w porównaniu z placebo były próby wysiłkowe powtarzane 3 i 6 h po przyjęciu przez pacjentów odpowiedniej dawki leku.

## Wpływ PETN w dawce 30 mg na wskaźniki prób wysiłkowych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym

Analiza średnich wskaźników prób wysiłkowych po jednorazowym podaniu 30 mg PETN u 30 pacjentów wykazała, że po 3 i 6 h po przyjęciu tej dawki leku nie wystąpiło istotne wydłużenie żadnego z badanych wskaźników w porównaniu z zastosowaniem placebo.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki prób wysiłkowych w trakcie wizyt W2 lub W4, a więc po 2-tygodniowym okresie, w którym pacjenci wielokrotnie przyjmowali PETN w dawce 30 mg, w porównaniu z placebo. Z danych zawartych w tabeli 2 wynika, że w czasie PW2 (0 h) lub PW4 (0 h), po 24 h po przyjęciu przez pacjentów PETN w dawce 30 mg nie wystąpiły istotne różnice wskazujące na działanie leku w porównaniu z uzyskanymi podczas stosowania placebo. Natomiast po 3 h od przyjęcia PETN w dawce 30 mg odnotowano u chorych graniczny (o 8,2%,  $p = 0,05$ ) przyrost całkowitego czasu marszu (WTT) i związanego z tym wydatku energetycznego wyrażonego w jednostkach MET ( $p < 0,05$ ) oraz istotny przyrost czasu marszu do wystąpienia bólu (WTA) w porównaniu z uzyskanym w czasie stosowania placebo ( $p < 0,05$ ), chociaż bez znaczącej różnicy dla wskaźnika WTI. Wyniki te mogą mieć pewne znaczenie w toczącej się dyskusji, czy ta dawka PETN wywiera działanie terapeutyczne.

**Tabela 2.** Wyniki prób wysiłkowych w trakcie wizyt W2 i W4 po wielokrotnym podawaniu PETN w dawce 30 mg w ciągu 2 tygodni  
**Table 2.** Exercise test results at W2 and W4 after multiple PETN 30 administration over 2 weeks

	PETN 0 h				PETN 3 h				PETN 6 h			
	24 h po 30 mg (n = 30)				30 mg (n = 30)				6 h (n = 30)			
	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	Δ	p	%Δ
WTT	378 ± 83	3 ± 13	NS	2,3 ± 3,2	402 ± 100	27 ± 13	0,05	8,2 ± 3,7	383 ± 95	8 ± 13	NS	3,0 ± 3,4
WTA	333 ± 81	7 ± 13	NS	4,0 ± 3,5	351 ± 99	25 ± 2	< 0,05	8,8 ± 3,9	339 ± 98	14 ± 11	NS	4,8 ± 3,5
WTI	285 ± 71	5 ± 10	NS	4,1 ± 3,2	293 ± 90	13 ± 10	NS	5,5 ± 3,1	285 ± 50	5 ± 12	NS	2,5 ± 3,9
MET	7,8 ± 1,5	0,1 ± 0,2	NS	1,5 ± 2,5	8,2 ± 1,6	0,5 ± 0,2	< 0,05	6,5 ± 2,9	7,9 ± 1,6	0,2 ± 0,2	NS	2,6 ± 2,6
DP	19969 ± 3412	-415 ± 372	NS	-1,4 ± 1,7	21339 ± 3648	955 ± 635	NS	6,2 ± 3,2	20907 ± 3746	523 ± 569	NS	3,7 ± 3,0

WTT — całkowity czas marszu [s], WTA — czas marszu do bólu [s], WTI — czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm [s], MET — wielkość wydatku energetycznego, DP — iloczyn HR x SBP na szczycie wysiłku

Było to działanie krótkotrwałe i po upływie 6 h wartości wskaźników próby wysiłkowej nie różniły się istotnie od uzyskanych w czasie, gdy badani przyjmowali placebo.

### Wpływ PETN w dawce 100 mg na wskaźniki prób wysiłkowych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym

Zestawione w tabeli 3 wyniki wskazują, że po 3 h po jednorazowym przyjęciu przez chorych PETN w dawce 100 mg nastąpiło znaczne wydłużenie średnich czasów trwania wszystkich badanych wskaźników prób wysiłkowych w porównaniu z wartościami odnotowanymi u chorych podczas stosowania placebo, w tym szczególnie średniego czasu marszu do wystąpienia bólu (WTA) i czasu do wystąpienia niedokrwienia (WTI) odpowiednio o 81 ms i 72 ms (25,8% i 31,3% — wartości dla placebo). Zwiększenie wszystkich wskaźników było szczególnie istotne w porównaniu z uzyskanymi podczas stosowania placebo. Wskazuje to na znaczną skuteczność PETN po 3 h od przyjęcia dawki 100-miligramowej.

Po 6 h od przyjęcia 100-miligramowej dawki PETN średnie wartości wskaźników WTT, WTA i WTI nie zmieniły się, co wskazuje, że wysoka aktywność badanej 100-miligramowej dawki PETN w obu punktach czasowych (3 i 6 h) znalazła się w fazie *plateau*, bez tendencji do redukcji w 6. godzinie.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki działania 100-miligramowej dawki PETN uzyskane u chorych, którzy przez 2 tygodnie wielokrotnie przyjmowali lek, na wskaźniki próby wysiłkowej. W czasie pierwszej próby wysiłkowej (0 h) w trakcie wizyt W2 i W4 badano, czy po 24 godzinach od przyjęcia PETN w dawce 100 mg utrzymuje się jeszcze aktywność leku. Wykazano niewielką tendencję wydłużenia czasu badanych wskaźników o 2,8–5,6% wartości obserwowanej przy stosowaniu placebo, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

Natomiast w czasie tych wizyt po 3 i 6 h od przyjęcia kolejnej 100-miligramowej dawki PETN ponownie odnotowano znaczne wydłużenie średnich czasów trwania wszystkich wskaźników oraz ich przyrost w porównaniu z uzyskanymi podczas stosowania placebo — o wysokiej istotności statystycznej ( $p < 0,0001$ ). Szczególnie wysoki przyrost obserwowano po 6 h od wielokrotnego podania PETN w dawce 100 mg (tab. 4).

Przedstawione dane wskazują na wysoką skuteczność PETN w dawce 100 mg, wyrażającą się klinicznie zdolnością do wykonania istotnie większego wysiłku bez wystąpienia objawów niedokrwienia serca, utrzymującą się ponad 6 h. Wyniki te jednocześnie wskazują, że podczas 2-tygodniowej

**Tabela 3.** Średnie wyniki prób wysiłkowych w trakcie wizyt W0 i W3 po jednorazowym podaniu PETN w dawce 100 mg**Table 3.** Average results of exercise test at W0 and W3 after single PETN 100 mg administration

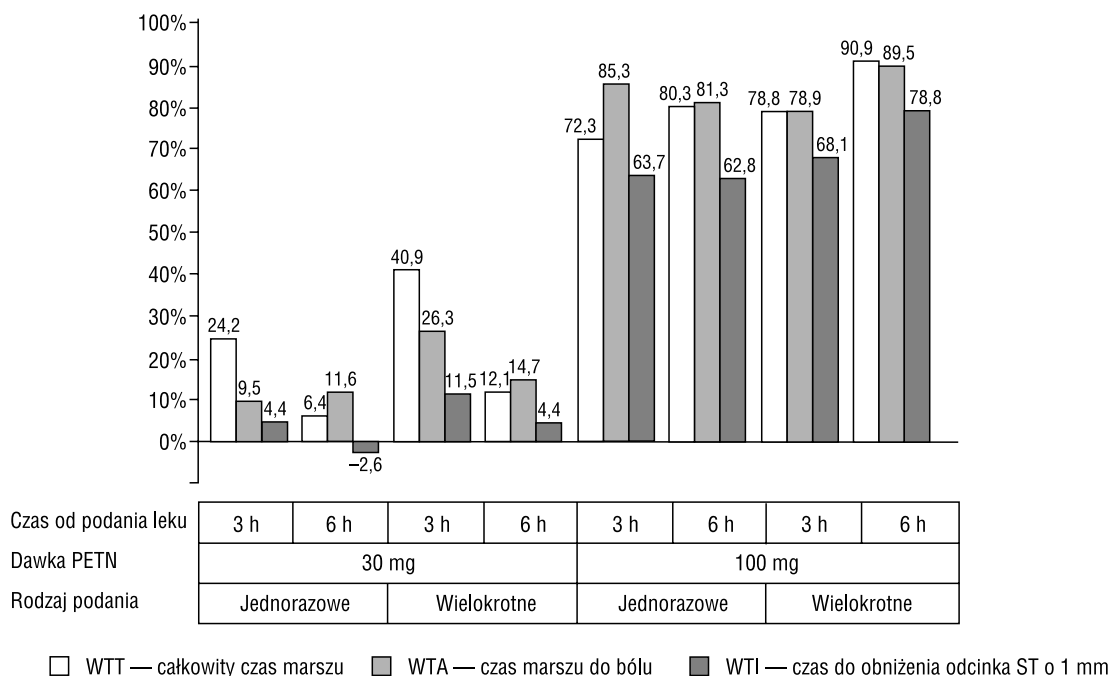
	Placebo 0 h (n = 30)					PETN 100 mg 3 h (n = 30)					6 h (n = 30)				
	X + SD	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	X + SD	Δ	p	%Δ
WTT	385 ± 106	436 ± 106	51 ± 6	< 0,0001	14,4 ± 1,8	438 ± 97	438 ± 97	53 ± 11	< 0,0001	16,4 ± 3,40	414 ± 99	414 ± 99	77 ± 13	< 0,0001	25,8 ± 4,1
WTA	337 ± 337	418 ± 107	81 ± 11	< 0,0001	25,8 ± 3,7	362 ± 99	362 ± 99	71 ± 16	< 0,0001	31,5 ± 6,1	8,7 ± 1,7	8,7 ± 1,7	0,8 ± 0,2	< 0,0005	11,0 ± 2,9
WTI	291 ± 116	363 ± 106	72 ± 17	< 0,0002	31,3 ± 6,0	22826 ± 4488	22826 ± 4488	2151 ± 444	< 0,0001	10,6 ± 2,2	22487 ± 4109	22487 ± 4109	1812 ± 502	< 0,0005	9,5 ± 2,6
MET	7,9 ± 1,7	8,8 ± 1,8	0,9 ± 0,2	< 0,001	10,9 ± 2,0										
DP	20675 ± 3709	22826 ± 4488	2151 ± 444	< 0,0001	10,6 ± 2,2										

Oznaczenia jak w tabeli 2

**Tabela 4.** Wyniki prób wysiłkowych w trakcie wizyt W2 i W4 po wielokrotnym podawaniu PETN w dawce 100 mg w ciągu 2 tygodni**Table 4.** Exercise test results at W2 and W4 after multiple PETN 100 mg administration over 2 weeks

	PETN 24 h po 100 mg					PETN 100 mg					6 h				
	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	X + SD	Δ	p	%Δ	X + SD	X + SD	Δ	p	%Δ	
WTT	394 ± 108	9 ± 8	NS	2,8 ± 2,1	437 ± 102	437 ± 102	52 ± 8	< 0,0001	15,2 ± 2,6	445 ± 102	445 ± 102	60 ± 12	< 0,0001	18,0 ± 4,0	
WTA	353 ± 103	16 ± 11	NS	5,6 ± 3,4	412 ± 94	412 ± 94	75 ± 9	< 0,0001	24,5 ± 3,3	422 ± 99	422 ± 99	85 ± 13	< 0,0001	28,4 ± 4,6	
WTI	301 ± 110	10 ± 6	NS	4,6 ± 2,3	368 ± 107	368 ± 107	77 ± 13	< 0,0001	32,1 ± 5,2%	380 ± 96	380 ± 96	89 ± 11	< 0,0001	37,6 ± 5,9	
MET	8,0 ± 1,8	0,1 ± 0,2	NS	1,2 ± 2,3	8,7 ± 1,8	8,7 ± 1,8	0,8 ± 0,2	< 0,0005	10,7 ± 2,7%	8,8 ± 1,7	8,8 ± 1,7	0,9 ± 0,2	0,00001	12,5 ± 2,9	
DP	21106 ± 3558	431 ± 365	NS	2,7 ± 1,8	22014 ± 4558	22014 ± 4558	1339 ± 638	< 0,05	7,2 ± 3,2%	22666 ± 3731	22666 ± 3731	1991 ± 571	< 0,005	11,1 ± 3,1	

Oznaczenia jak w tabeli 2



**Rycina 2.** Prezentacja przyrostu średnich czasów wskaźników prób wysiłkowych w 3 i 6 godzin od podania PETN 30 mg lub 100 mg (w odniesieniu do placebo) jako odsetka przyrostu tych wskaźników po podjęzykowym podaniu 0,5 mg nitrogliceryny

**Figure 2.** Mean time gain of exercise test indices at 3 h and 6 h after PETN 30 mg or 100 mg administration (in relation to placebo) as percentage of the gain after sublingual 0.5 mg glycerin trinitrate administration

terapii, w której chorzy wielokrotnie przyjmowali 1 raz dziennie 100 mg PETN, nie występuje zjawisko tolerancji.

### Porównanie działania PETN z aktywnością podanej podjęzykowo nitrogliceryny

Warunkiem włączenia pacjenta do badania było potwierdzenie wrażliwości na azotan w trakcie wstępnej wizyty kwalifikacyjnej (W1), podczas której po 3 h od przeprowadzenia próby wysiłkowej po podaniu placebo wykonywano próbę wysiłkową na szczycie działania (po 5 min) podjęzykowego podania 0,5 mg nitrogliceryny. Przyrost czasu wskaźników próby wysiłkowej po podjęzykowym zastosowaniu nitrogliceryny w stosunku do czasu uzyskanego po podaniu placebo był wykładnikiem działania nitrogliceryny u badanych pacjentów.

Analizując działanie PETN, porównano przyrost czasu wskaźników próby wysiłkowej w 3. i 6. h po jednorazowym i wielokrotnym zastosowaniu PETN w dawkach 100 mg oraz 30 mg w porównaniu z czasem uzyskanym po podaniu placebo, z przyrostami czasów wykazanych po przyjęciu nitrogliceryny (również w porównaniu z placebo) — jako układu odniesienia, a iloraz wyrażono w procentach.

Na rycinie 2, przedstawiono wyniki działania PETN — zwraca uwagę niewielki przyrost badanych wskaźników po zastosowaniu dawki 30 mg, największy w zakresie całkowitego czasu marszu (24,2% i 40,9% działania nitrogliceryny), obserwowany tylko po 3 h po podaniu tej dawki. Po 6 h przyrosty wskaźników w porównaniu z uzyskanymi po podaniu placebo znacznie się zmniejszyły.

Porównując działanie PETN w dawce 100 mg po 3 i 6 h po jednorazowym zastosowaniu leku (vs. placebo) ze szczytowym działaniem podanej podjęzykowo nitrogliceryny, wykazano wysoką aktywność tej dawki leku, sięgającą w zakresie poszczególnych wskaźników próby wysiłkowej od 62,8% do 85,3% działania nitrogliceryny, a po 6 h od przyjęcia leku, po okresie 2-tygodniowego wielokrotnego stosowania 1 tabletki dziennie, sięgającą 78,8–90,9% szczytowego działania nitrogliceryny.

### Ocena skuteczności PETN w dawkach 30 mg oraz 100 mg za pomocą subiektywnej metody dziennika bólów wieńcowych i zużycia tabletek nitrogliceryny

Wszyscy pacjenci podczas stosowania placebo oraz w czasie leczenia dwoma dawkami PETN:



30 mg i 100 mg odnotowywali częstość występowania bólów wysiłkowych i liczbę przyjętych tabletek nitrogliceryny w dzienniku, który otrzymywali w trakcie każdej wizyty, zwracając (poza wizytą W1) dziennik otrzymany wcześniej.

Analiza danych wskazuje, że liczba bólów wysiłkowych oraz przyjętych tabletek nitrogliceryny w trakcie stosowania PETN w dawce 30 mg nie różniła się od wartości odnotowanych podczas przyjmowania placebo.

Podczas stosowania PETN w dawce 100 mg istotnie zmniejszyła się zarówno liczba bólów wysiłkowych (średnio o 1 ból w tygodniu,  $p < 0,05$ ), jak i liczba wykorzystanych tabletek nitrogliceryny (średnio o 0,68 tabletki w tygodniu,  $p < 0,01$ ).

Dane te wskazują na znacznie silniejsze działanie PETN w dawce 100 mg, poprawiające zdolność do wykonania wysiłku bez objawów niedokrwienia, niż PETN w dawce 30 mg.

### Ocena bezpieczeństwa

Ogólnie działania niepożądane o łagodnym przebiegu wykazujące związek z PETN, takie jak bóle głowy z nieznacznymi pobolewaniami brzucha, a także połączone z uczuciem mocniejszego bicia serca (bez tachykardii i zaburzeń rytmu, ustępujące samoistnie), odnotowano u 2 pacjentów (6,6%), co świadczy o rzadkim występowaniu działań niepożądanych w trakcie terapii PETN w dawce 100 mg. Pozostali chorzy czuli się dobrze i nie zgłaszali dolegliwości.

Badania laboratoryjne przeprowadzono 3-krotnie w trakcie wizyt: W0 — przed badaniem, W2 — po zakończeniu I fazy leczenia, W4 — po zakończeniu II fazy leczenia.

Po 2-tygodniowej terapii za pomocą PETN w dawce 30 mg obserwowano nieznaczną redukcję średniego stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów, ale wartości tych wskaźników po redukcji mieściły się w granicach normy. Podobnych zmian tych wskaźników nie obserwowano po 2 tygodniach stosowania PETN w dawce 100 mg.

Po 2-tygodniowym okresie przyjmowania PETN w dawce 100 mg u chorych nie wykazano istotnych zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym, jedyna istotna różnica dotyczyła wzrostu średniego stężenia chlorków o 2,3 mmol/l (jednak zawierała się w granicach normy) — bez znaczenia klinicznego i powiązania przyczynowego ze stosowanym lekiem.

Z analizy wyników badań laboratoryjnych wynika, że żadna z omawianych zmian wskaźników laboratoryjnych nie wiąże się z leczeniem PETN.

### Dyskusja

Pentaerythritol (PETN) — czteroazotan pentaerytrytylu jest lekiem przeciwdławicowym z grupy azotanów, odznaczającym się trzema istotnymi właściwościami:

- wysoką aktywnością w warunkach eksperymentalnych i klinicznych;
- brakiem zjawiska tolerancji na lek;
- rzadkim występowaniem działań niepożądanych, zwłaszcza bólów głowy [2, 3, 5, 13, 15, 31].

W żadnym ze znanych badań eksperymentalnych w trakcie przewlekłego, ciągłego stosowania PETN nie wykazano istotnego podwyższenia stężenia reaktywnych form tlenu (ROS). Wyniki badań Kojdy i wsp. [30] sugerują, że leczenie za pomocą PETN redukuje u zwierząt naczyniowy stres oksydacyjny i działa ochronnie w eksperymentalnej miażdżycy. Podobne wnioski sformułowali także Hacker i wsp. [25], wskazując, że w warunkach eksperymentalnych PETN może redukować progresję zmian miażdżycowych, ograniczać dysfunkcję śródbłonna i zapobiegać oksydacji frakcji LDL cholesterolu.

W badaniach klinicznych Jurt i wsp. [26] oceniali u zdrowych ochotników występowanie stresu oksydacyjnego po 7 dniach ciągłego podawania nitrogliceryny i PETN, badając stężenia cytotoksycznych aldehydów i izoprostanów, które były istotnie podwyższone w grupie badanych przyjmujących nitroglicerynę, a w grupie stosującej PETN nie różniły się od wartości kontrolnej.

Gori i wsp. [18] w badaniach dotyczących zdrowych ochotników wykazali upośledzenie czynności śródbłonna po 6-dniowym ciągłym podawaniu nitrogliceryny oraz zachowaną prawidłową czynność w trakcie stosowania PETN w dawce 240 mg na dobę.

Pentarythritol w połowie lat 90. w Polsce był najczęściej przepisywanym azotanem w terapii stabilnej choroby wieńcowej, ale ponieważ utrzymano jego niską 30-miligramową dawkę, podczas gdy wprowadzono wysokie dawki i nowe formy innych azotanów, zapotrzebowanie na ten lek zmniejszyło się. W Niemczech utrzymujące się zainteresowanie lekiem ośrodków naukowych spowodowało, że istotnie poszerzył się stan wiedzy na temat PETN i azotanów, a wprowadzenie tabletki zawierającej dawkę 80 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu pozwoliło na utrzymanie od lat wiodącej roli PETN w grupie azotanów.

Badania farmakokinetyki PETN w dawce 100 mg o niezmodyfikowanym uwalnianiu przeprowadzone przez Webera i wsp. wśród ludzi wskazują, że dwa aktywne metabolity: dwuazotan i monoazo-

tan pentaerytrytylu zapewniają długotrwałe stężenia terapeutyczne leku we krwi [32].

Ponieważ w piśmiennictwie, oprócz publikowanych wcześniej wstępnych wyników badania dotyczącego tabletki PETN w dawce 100 mg podawanej jednorazowo [33], nie odnaleziono pełnej oceny klinicznej tej dawki, przeprowadzono typowe badania skuteczności w grupie 30 chorych ze stabilną chorobą wieńcową, u których za pomocą powtarzanych prób wysiłkowych metodą randomizowaną dokonano porównania skuteczności działania dwóch dawek PETN w dawkach 30 mg albo 100 mg w porównaniu z placebo po podaniu jedno- i wielorazowym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby.

Autorzy niniejszej pracy jako pierwsi w kraju, oprócz dyskwalifikacji do badań chorych, którzy nie wykazali powtarzalnych w granicach 20% wskaźników dwóch prób wysiłkowych po podaniu placebo, zastosowali wstępną ocenę wrażliwości na azotany.

Randomizowane, kontrolowane placebo, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badania prowadziły 3 zespoły kardiologiczne. Oceniano skuteczność Pentaerythritolu w dawce 100 mg w porównaniu z dawką 30 mg stosowanymi 1 raz dziennie u 30 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Badania prowadzone obiektywną metodą powtarzanych prób wysiłkowych (PW), których wyniki przedstawiono w tabelach 2, 3 i 4 oraz na rycinie 2, po raz pierwszy wykazały w dostatecznie dużej grupie starannie zakwalifikowanych pacjentów istotne różnice poprawy tolerancji wysiłku zależne od dawek PETN.

W badaniach tych udowodniono bardzo wysoką skuteczność kliniczną Pentaerythritolu w dawce 100 mg, który wydłużał wszystkie wskaźniki próby wysiłkowej po 3 i 6 h od podania, a różnice wartości wskaźników po przyjęciu leku w porównaniu z uzyskanymi po zastosowaniu placebo osiągały bardzo wysoką istotność ( $p < 0,0001$ ).

Średnie wskaźniki prób wysiłkowych po podaniu jednorazowym i wielokrotnym tabletki zawierającej 100 mg PETN wykazywały znaczne przyrosty sięgające: dla całkowitego czasu marszu (WTT): 14,4–18% czasu marszu po podaniu placebo, dla czasu marszu do bólu (WTA): 24,5–28,4%, dla czasu marszu do niedokrwienia (WTD): 31,3–37,6% (tab. 3 i 4).

Analiza odsetka przyrostów wskaźników próby wysiłkowej w odniesieniu do wartości uzyskanych po zastosowaniu placebo wskazuje na cenną właściwość PETN w dawce 100 mg, jaką jest wydłużenie czasu marszu do wystąpienia bólu — 1,4–1,6-krotnie większe, a wydłużenie czasu marszu do niedokrwienia — 1,3–1,5-krotnie większe niż przyrost całkowitego czasu marszu.

To spostrzeżenie potwierdził fakt, że nie odnotowano wystąpienia bólu w trakcie wszystkich prób wysiłkowych po podaniu PETN w dawce 100 mg u 3 badanych i w niektórych próbach — dodatkowo u 5 chorych (w sumie u ponad 26% osób) oraz stwierdzono u badanych średnio o 1 ból tygodniowo mniej oraz istotne zmniejszenie liczby zużytych tabletek nitrogliceryny w czasie przyjmowania PETN w dawce 100 mg (w porównaniu z liczbą bólów występujących podczas stosowania placebo) — w ocenie rejestracji przez pacjenta w dzienniku bólów.

Porównanie przyrostów wskaźników próby wysiłkowej po 3 i 6 h po wielokrotnym podaniu PETN w dawce 100 mg wykazało największy przyrost czasu marszu tych wskaźników po 6 h, co może wskazywać, że szczyt działania występuje powyżej 6 h od podania tej dawki leku. Brak istotnych przyrostów wartości badanych wskaźników (w odniesieniu do uzyskanych po zastosowaniu placebo) po 24 h od podania poprzedniej tabletki 100 mg nie dostarcza przesłanek o działaniu tej dawki przez 24 h.

Podczas wstępnej wizyty kwalifikacyjnej u chorych przeprowadzano dwie próby wysiłkowe, podczas których oceniano wskaźniki WTT, WTA i WTI. Pierwszą próbę przeprowadzano po zastosowaniu placebo, następną wykonywano po 3 godzinach — 5 min po podjęzycowym podaniu nitrogliceryny w dawce 0,5 mg (czyli na szczycie działania), co umożliwiło ocenę przyrostu czasów tych wskaźników w porównaniu z placebo oraz innowacyjną standaryzację siły działania badanych dawek Pentaerythritolu obliczoną w procentach aktywności nitrogliceryny.

Zwraca uwagę istotne zwiększenie przyrostu czasów wszystkich wskaźników próby wysiłkowej w 3. i 6. h po podaniu Pentaerythritolu w dawce 100 mg, największe w 6. h po wielokrotnym podaniu leku, sięgające 90% szczytowego działania nitrogliceryny dla całkowitego czasu marszu i czasu marszu do wystąpienia bólu oraz blisko 80% dla czasu marszu do niedokrwienia.

Badania wykazały, że Pentaerythritol stosowany w dawce 100 mg jest bezpieczny i dobrze tolerowany. Działania niepożądane, zwłaszcza bóle głowy, podczas leczenia występowały bardzo rzadko, miały łagodne nasilenie i nie wymagały przerwania terapii.

Wyniki badania PETN w dawce 30 mg wskazują że w 3. i 6. h po jednorazowym podaniu żaden z ocenianych wskaźników próby wysiłkowej (WTT, WTA i WTI) istotnie nie wydłużył się w porównaniu z uzyskanymi po zastosowaniu placebo.

Podczas wielokrotnego stosowania PETN w dawce 30 mg 1 raz dziennie przez 2 tygodnie odnotowano nieznaczną i ograniczoną do 3 h poprawę

tolerancji wysiłku, z graniczną istotnością ( $p = 0,05$ ) dla WTT oraz dla czasu marszu do wystąpienia bólu ( $p < 0,05$ ). Żaden z badanych wskaźników próby wysiłkowej nie wydłużył się po 6 h od podania PETN w dawce 30 mg, co wskazuje na niezadawalającą skuteczność tej dawki preparatu.

Badania eksperymentalne i kliniczne dowodzą wyjątkowej pozycji PETN jako jedyne donora NO w grupie organicznych azotanów, który nie wywołuje w trakcie metabolizmu w komórce istotnego wzrostu reaktywnych form tlenu i nie powoduje zjawiska tolerancji. Wyniki badań porównawczych wskazują na wysoką skuteczność kliniczną tabletek Pentaerythritolu 100 mg, ze znaczną poprawą zdolności wykonywania wysiłku bez objawów niedokrwienia oraz zmniejszeniem liczby bólów wysiłkowych i zużycia tabletek nitrogliceryny u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

### Wnioski

1. Pentaerythritol w tabletkach 100 mg po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym 1 raz dziennie powoduje bardzo istotną poprawę wszystkich wskaźników prób wysiłkowych 3 i 6 godzin po przyjęciu leku u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.
2. Obserwowana tendencja dalszego przyrostu czasu wskaźników wysiłku po 6 godzinach w porównaniu z wynikami po 3 godzinach od przyjęcia PETN w dawce 100 mg po wielokrotnym podaniu wskazuje na długie utrzymywanie się działania leku w tej dawce.
3. Standaryzacja względem szczytowego działania nitrogliceryny po podaniu podjęzykowym wykazała, że 6 godzin po przyjęciu PETN w dawce 100 mg wartości wskaźników prób wysiłkowych odpowiadały 80–90% przyrostu tych wskaźników po przyjęciu nitrogliceryny.
4. Skuteczność terapii PETN w dawce 100 mg ocenianej metodą powtarzanych prób wysiłkowych potwierdza istotne zmniejszenie liczby bólów wysiłkowych oraz zużycia nitrogliceryny w okresie przyjmowania tej dawki (w porównaniu z okresem stosowania placebo), które stwierdzono na podstawie dziennika rejestracji.
5. Badania wykazały, że Pentaerythritol w dawce 100 mg jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów. Działania niepożądane, w tym bóle głowy, występowały rzadko i miały łagodne nasilenie.
6. Badania porównawcze obu dawek wykazały bardzo wysoką skuteczność kliniczną Pentaerythritolu w dawce 100 mg oraz niezadawalającą skuteczność tabletek zawierających 30 mg podczas przewlekłego stosowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

### Streszczenie

**Wstęp:** W ciągu ostatnich 10 lat przedstawiono wyniki wielu eksperymentalnych i klinicznych prac oceniających skuteczność i brak tolerancji po stosowaniu wysokich dawek czteroazotanu pentaerytrytylu (PETN) u pacjentów z chorobą wieńcową. Celem badań była ocena skuteczności klinicznej dwóch dawek PETN: 100 mg i 30 mg po podaniu jednorazowym i wielokrotnym.

**Materiał i metody:** W randomizowanym badaniu, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w odniesieniu do placebo i podjęzykowej nitrogliceryny w dawce 0,5 mg uczestniczyło 30 pacjentów, u których potwierdzono chorobę wieńcową. Chorym podawano raz dziennie zakodowane tabletki PETN w dawkach 100 mg albo 30 mg przez dwa 2-tygodniowe okresy, ze zmianą grup po pierwszej fazie leczenia. Ocena kliniczną obu dawek PETN przeprowadzano metodą prób wysiłkowych (PW) na bieżni przed oraz po 3 i 6 h po podaniu wylosowanego leku albo placebo. Ponadto pacjent rejestrował liczbę bólów i zużycie nitrogliceryny w okresach przyjmowania placebo albo dawek leku. W celu standaryzacji działania PETN w porównaniu z nitrogliceryną przeprowadzono dwie próby wysiłkowe w czasie wstępnej wizyty: pierwszą po podaniu placebo, a następnie po 3 h, 5 min po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny.

**Wyniki:** Zarówno w 3., jak i 6. h po jednorazowym oraz wielokrotnym podaniu PETN w dawce 100 mg stwierdzano istotne przyrosty wskaźników próby wysiłkowej w porównaniu z placebo: całkowitego czasu marszu (WTT): 14,4–18,0%, czasu marszu do wystąpienia bólu

(WTA): 24,5–28,4% oraz czasu marszu do niedokrwienia (WTI): 31,3–37,6% ( $p < 0,0001$ ). Przyrosty czasu marszu po 6 h po podaniu PETN w dawce 100 mg sięgały w zakresie WTT oraz WTA 90%, a w zakresie WTI prawie 80% przyrostów obserwowanych w czasie szczytowego działania nitrogliceryny. Liczba bólów wieńcowych i zużycie nitrogliceryny w okresie leczenia PETN w dawce 100 mg były również znacząco mniejsze w porównaniu z placebo. Podczas wielokrotnego stosowania PETN w dawce 30 mg obserwowano niewielką poprawę tolerancji wysiłku ograniczoną tylko do 3 h po podaniu leku.

**Wnioski:** W badaniach porównawczych wykazano wysoką skuteczność terapii PETN w dawce 100 mg w zakresie tolerancji wysiłku, zmniejszenia liczby bólów wysiłkowych i zużycia nitrogliceryny podczas przewlekłego stosowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Ponadto wykazano niezadawalające działanie kliniczne PETN w dawce 30 mg. (Folia Cardiol. 2004; 11: 939–951)

**stabilna dławica piersiowa, nitraty, test wysiłkowy na bieżni**

### Piśmiennictwo

1. Parker J., Parker J.O. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 520–531.
2. Gryglewski R.J., Palmer R.J., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. Nature 1986; 320: 454–456.
3. Elkayam U. Tolerance to organic nitrates: evidence, mechanism, clinical relevance, and strategies for prevention. Ann. Inter. Med. 1991; 114: 667.
4. Parker J.D., Farrell B., Fenton T. i wsp. Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. Circulation 1991; 84: 2336–2345.
5. Dikalov S., Fink B., Skatchkov M. i wsp. Formation of reactive oxygen species by pentaerythrityl tetranitrate and glyceryl trinitrate in vitro and development of nitrate tolerance. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998; 286: 938–944.
6. Needleman P., Lang S., Johnson E.M.Jr. Organic nitrates: Relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1972; 181: 489–497.
7. Abrams J. The brief saga of transdermal nitroglycerin discs: paradise lost? Am. J. Cardiol. 1984; 54: 220–224.
8. Jagdutt B.I., Warnica J.W. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size expansion and complications. Effect of timing, dosage and infarct location. Circulation 1988; 78: 906–914.
9. Battock D.G., Levitt P.W., Steele P.P. Effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin on control circulatory dynamics in coronary artery disease. Am. Heart J. 1976; 92: 455.
10. Blasini R., Brugmann U., Mannes A. i wsp. Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat in retardierter Form bei Langzeitbehandlung. Herz 1980; 5: 298–305.
11. Parker J.O., Fung H.L., Ruggirello D. i wsp. Tolerance to isosorbide dinitrate: rate of development and reversal. Circulation 1983; 68: 1074–1080.
12. Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. Eur. Clin. Pharmacol. 1990; 38 (supl. 1): 35–51.
13. Schwemmer M., Bessenge E. New approaches to overcome tolerance to nitrates. Cardiovasc. Drugs Ther. 2003; 17: 159–173.
14. Wagner F., Siefert F., Trenk D. i wsp. Relationship between pharmacokinetics and hemodynamic tolerance to isosorbide-5 mononitrate. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38 (supl. 1): 53–59.
15. Fink B., Bessenge E. Unexpected tolerance-devoid vasomotor and platelet actions of pentaerythrityl tetranitrate. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997; 30: 831–836.
16. Elkayam U., Kulick D., Mc Intosh N. i wsp. Incidence of early tolerance of hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. Circulation 1987; 76: 577–584.
17. Goldbarg A.N., Moran J.F., Butterfield i wsp. Therapy of angina pectoris with propranolol and long acting nitrates. Circulation 1969; 40: 847–851.
18. Gori T., Al-Hesayen, Jolliffe C. i wsp. Comparison of the effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on endothelium — dependent vasorelaxation in male volunteers. Am. J. Cardiol. 2003; 91: 1392–1394.

19. Ignarro L.J., Lippton H., Edwards J.C. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 218: 739–749.
20. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitro oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 2002–2012.
21. Münzel T., Sayegh H., Freeman B.A. i wsp. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 187–194.
22. Münzel T., Harrison D.G. Evidence for a role of oxygen-derived free radical and protein kinase C in nitrate tolerance. *J. Mol. Med.* 1997; 75: 891–900.
23. Gori T., Parker J.D. The puzzle of nitrate tolerance. Pieces smaller than we thought. *Circulation* 2002; 106: 2404–2408.
24. Gori T., Parker J.D. Nitrate tolerance. A unifying hypothesis. *Circulation* 2002; 106: 2510–2513.
25. Hacker A., Muller S., Meyer W., Kojda G. The nitric oxide donor pentaerythritol tetranitrate can preserve endothelial function in established atherosclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 132: 1707–1714.
26. Jurt U., Gori T., Ravandi A i wsp. Differential effects of pentaerythritol tetranitrate and nitroglycerin on the development of tolerance and evidence of lipid peroxidation: a human in vitro study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 854–859.
27. Oberle S., Schwartz P., Abate A. i wsp. The antioxidant defense protein ferritin is a novel and specific target for pentaerythritol tetranitrate in endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 290: 1539–1544.
28. Oberle S., Abate A., Grosser N. i wsp. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of pentaerythritol tetranitrate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 290: 1539–1544.
29. Kośmicki M. Metodyka przeprowadzania testu wysiłkowego. W: *Podstawy elektrokardiografii wysiłkowej*. Medycyna Praktyczna, Kraków 1999; 24–27.
30. Kojda G., Hacker A., Noack E. Effects of nonintermittent treatment of rabbits with pentaerythritol tetranitrate on vascular reactivity and superoxide production. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 355: 23–31.
31. Pfaffenrath V., de la Motte S., Harrison F., Ruthning C. Wirkungen von Pentaerithryltetranitrat, Isosorbidmononitrat und Plazebo auf den Kopfschmerz und auf die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit gesunder Probanden. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1998; 48 (II): 646–650.
32. Weber W., Michaelis K., Luckow V., Kuntze U., Stalleicken D. Pharmacokinetics and bioavailability of pentaerythritol tetranitrate and two of its metabolites. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1995; 45 (II): 781–784.
33. Kośmicki M., Kowalik I., Jędrzejczyk B., Sadowski Z. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej i działań niepożądanych trzech różnych azotanów w wysokich dawkach doustnych u chorych ze stabilną dławicą piersiową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2002; 107: 509–517.

