



Эффективность терапии препарата Тиотриазолина в лечении пациентов стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Академик НАМН Украины Дзяк Г.В.

Запорожье, 1.10.10

Улучшить прогноз/предупредить возникновение ИМ, ВС, увеличить продолжительность жизни

- Антиагреганты;
- Статины;
- Бета-адреноблокаторы (после ИМ);
- Ингибиторы АПФ;
- Реваскуляризация миокарда;

Уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии/улучшить качество жизни

- Антиангинальные препараты и миокардиальный цитопротектор – тиотриазолин.

- Не оказывают влияния на гемодинамику
- Хорошо переносятся пациентами всех возрастных групп
- Улучшают утилизацию O₂ ишемизированным миокардом
- Улучшают функцию кардиомиоцитов
- На сегодняшний день не имеют достаточной доказательной базы по эффективности и переносимости

- Глюкоза-Инсулин-Калиевая смесь (1962 год)
- Триметазидин (2006 год)
- Ранолазин (не зарегистрирован в Европе)
- *Тиотриазолин*
- L-карнитин
- Милдронат
- Мексикор
- Кверцетин
- Кардонат

Одним из препаратов является тиотриазолин, синтезированный в Запорожском медицинском университете профессором Мазуром Иваном Антоновичем, обладающий противоишемическим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и кардиопротективным действием.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТРОТИАЗОЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС и стабильной стенокардией напряжения II – III ФК

Результаты двойного слепого, многоцентрового,
рандомизированного исследования в
параллельных группах

| | | |
|----|--|---|
| 1. | Кафедра госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии. ОКДЦ | Зав. каф., академик АМН Украины, проф. Г.В. Дзяк |
| 2. | Кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии Днепропетровской государственной медицинской академии. Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова | Зав. каф. проф. О.В. Курята |
| 3. | Отдел некоронарогенных заболеваний миокарда и клинической ревматологии НИЦ "Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины" | Зав. отделом, чл. – кор. АМН Украины, проф. В.Н. Коваленко |
| 4. | Кафедра поликлинической подготовки и семейной медицины Национального мед. университета им. А.А. Богомольца. Поликлиника №2 Шевченковского района | Зав. каф. проф. О.Н. Гирина |
| 5. | Кафедра пропедевтики внутренних заболеваний №1 Национального мед. университета им. А.А. Богомольца. Дорожная клиническая больница № 2 ст. Киев Юго-Западной ЖД | Зав. каф. проф. В.З. Нетяженко |

| | | |
|-----|--|---|
| 6. | Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр | Главный врач С.С. Павлик |
| 7. | Кафедра кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования. Городская клиническая больница № 8. | Зав. каф. проф. В.Й. Целуйко |
| 8. | Кафедра госпитальной терапии № 1 Запорожского государственного медицинского университета Медико-санитарная часть ГП "Радиоприбор". | Зав. каф. проф. В.А. Визир |
| 9. | Кафедра терапии №3 Ивано-Франковского государственного медицинского университета Областной клинический кардиологический диспансер. | Зав. каф. проф. И.П. Вакалюк |
| 10. | Кафедра внутренней медицины № 4 Одесского государственного медицинского университета Военный научный клинический центр | Зав. каф. проф. Н.А. Золотарева |
| 11. | Одесский областной кардиологический диспансер. | Обл. кардиолог Одесской обл., проф. С.А. Андриевская |

| Количество клинических центров | Фаза исследования | Начало клин. части исследования | Окончание клин. части исследования |
|--|-----------------------------------|--|---|
| Запланировано по протоколу – 14 по факту - 11 | IV пострегистрационное | 21.11.2008 г. | 22.01.2010 г. |

| Количество пациентов | Критерии включения | |
|--|---|--|
| <p>Запланировано 300</p> <p>Включено 295</p> <p>Закончили КИ 292</p> <p>Основная гр. 146</p> <p>Контрольная 146</p> | <ul style="list-style-type: none"> - возраст от 40 до 70 лет; - диагноз: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II - III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов; - положительные результаты 2-х тредмилл-тестов; - отсутствие противопоказаний для приема базовой терапии; - согласие пациента на участие в КИ | <p>- Диагноз ИБС устанавливался при наличии документально подтвержденного инфаркта миокарда, ангиографического подтверждения поражения коронарных сосудов и оперативного лечения по поводу реваскуляризации миокарда</p> |

В исследование включались пациенты с количеством приступов – 5 и более; и доз короткодействующих нитратов – 7 таблеток в неделю

- Госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии в последние 3 месяца до включения в исследование;
- Неконтролируемая АГ (САД > 180 мм рт ст и ДАД > 110 мм рт ст);
- Сложные нарушения ритма и проводимости;
- Нестабильная стенокардия или стенокардия IV ФК;
- Инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование;
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Лечение : базисная терапия, в соответствии с Рекомендациями ЕОК по лечению стабильной стенокардии (2006):

- антиагреганты (аспирин),
- β -адреноблокаторы,
- статины.
- ингибиторы АПФ
- нитроглицерин сублингвально (для купирования приступов стенокардии).

Через 30 дней базисной терапии пациенты рандомизировались в основную или контрольную группы лечения.

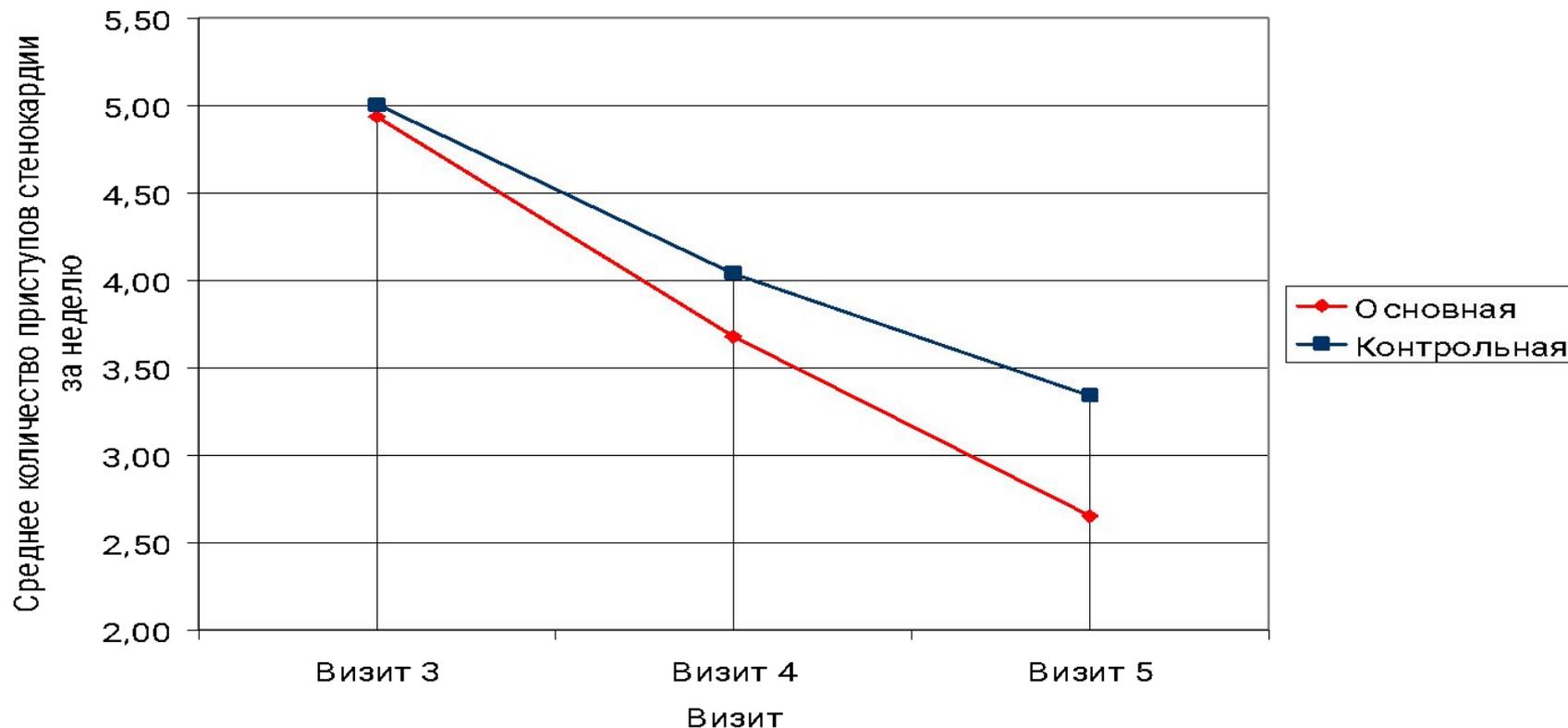
Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали **Тиотриазолин**, а пациенты контрольной – «плацебо».

Тиотриазолин / плацебо назначали по 2 таблетки (200 мг) 3 раза в сутки на протяжении 30 дней.

Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах

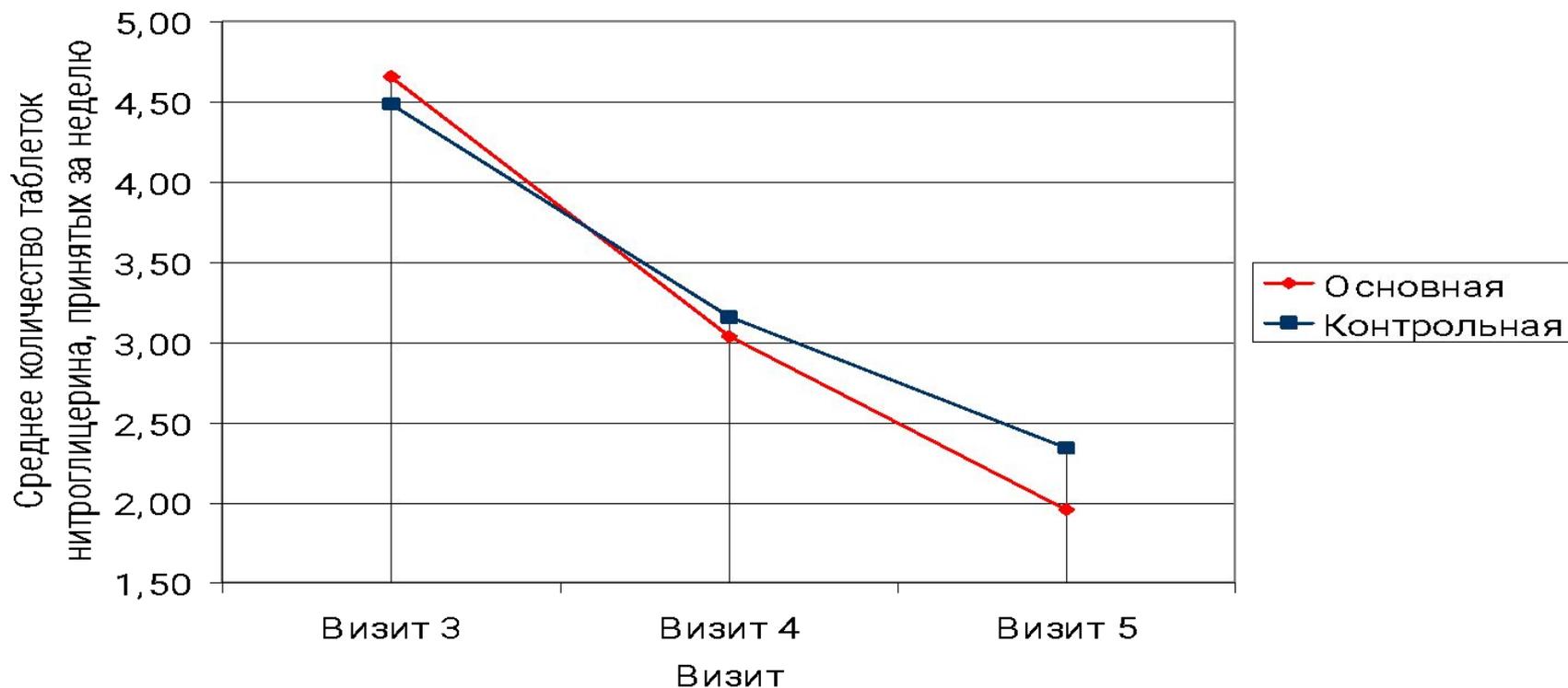


| <p><i>Критерии оценки эффективности на 15-й и 30-й дни лечения ТТЗ (соотв. 4 и 5 визиты)</i></p> | <p><i>Оценка безопасности</i></p> | <p><i>Методы обследования</i></p> |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — среднее число приступов стенокардии в неделю; — среднее число доз короткодействующих нитратов, потребляемых в неделю; — показатели суточного мониторирования ЭКГ; — показатели тредмилл-теста; — общая оценка лечения. | <p>производилась на основании измерений жизненно важных показателей, данных о побочных реакциях, результатов лабораторных исследований крови и мочи.</p> | <ul style="list-style-type: none"> — объективное обследование пациента; — ЭКГ в покое в 12 отведениях; — тредмилл-тест (протокол R. Bruce); — суточное мониторирование ЭКГ; |



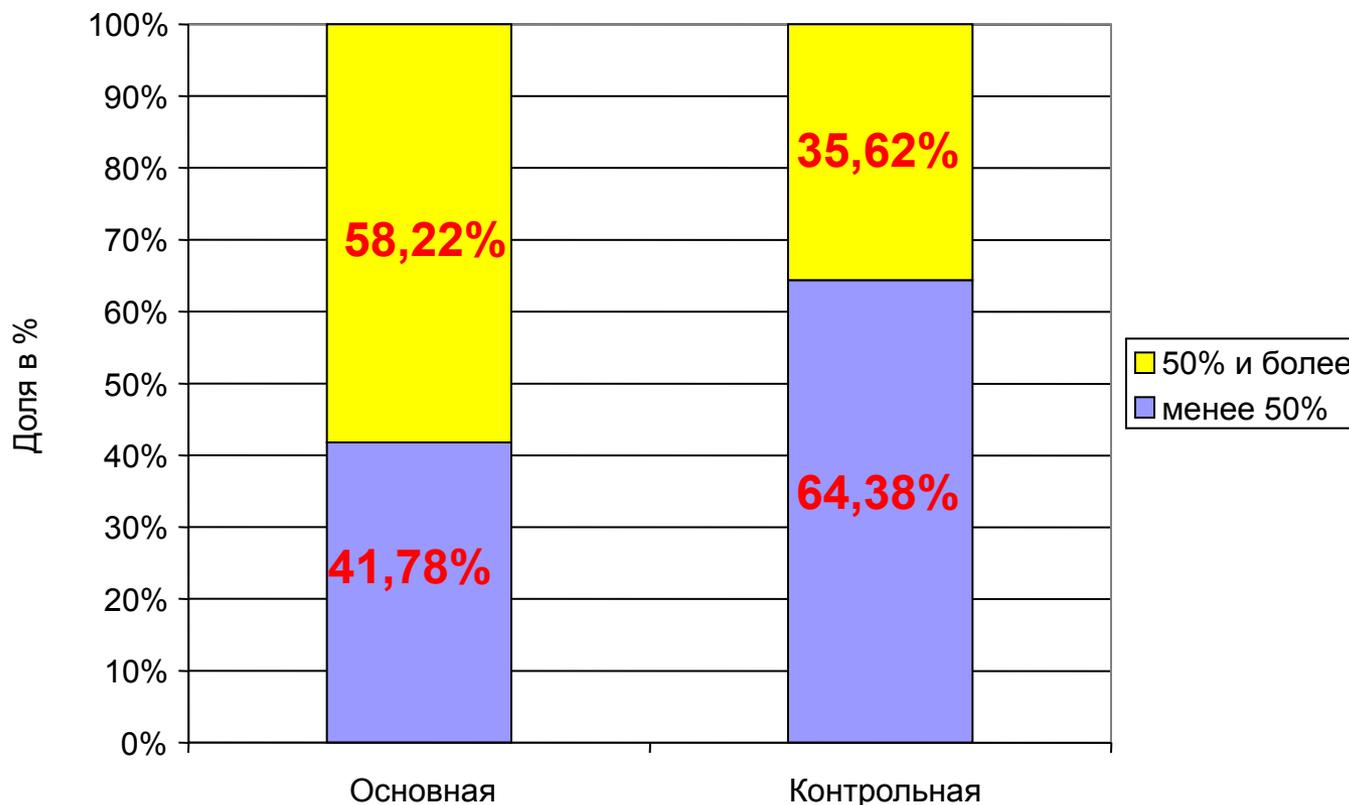
Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на **46,32%** в основной группе и на **33,24%** в контрольной.

Различие между группами является статистически значимым ($p = 0,028$)



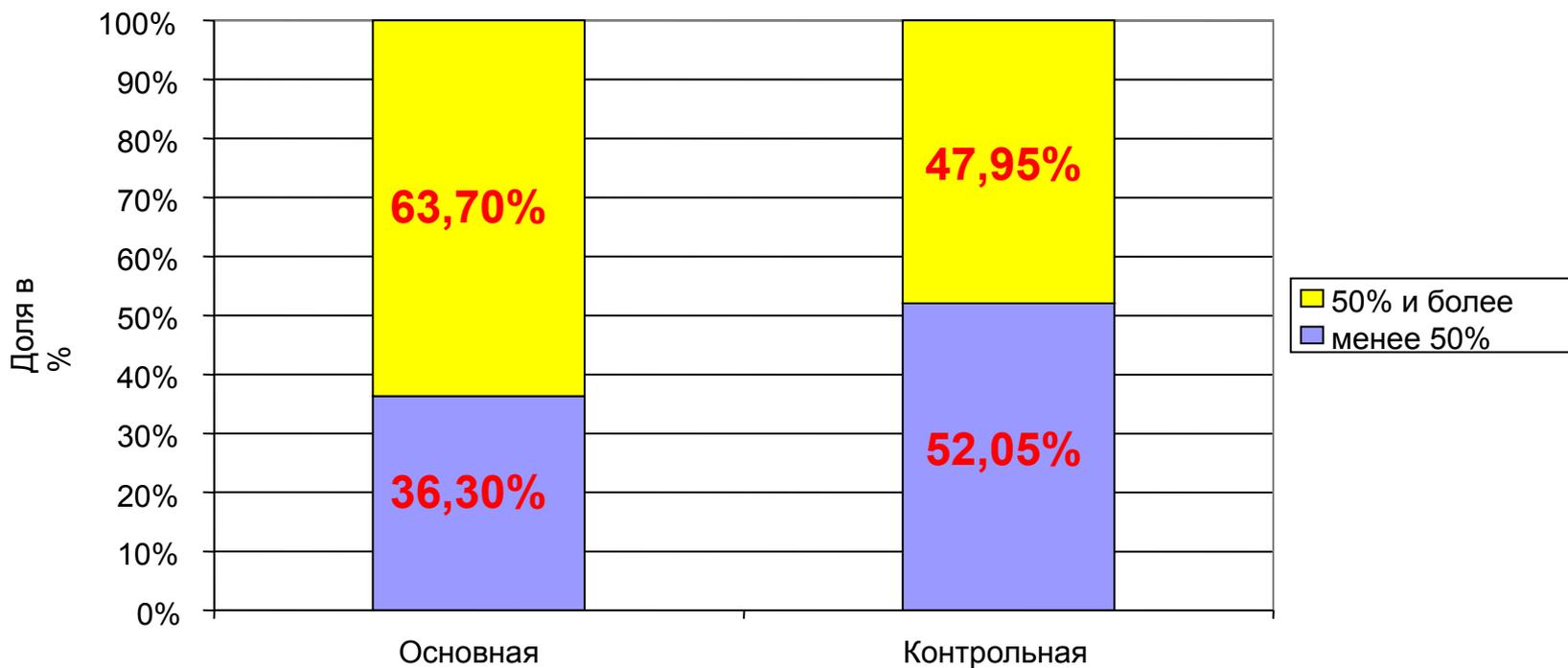
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю уменьшилось на **57,94 %** в основной группе и на **47,75 %** в контрольной.

Различие между группами является статистически значимым ($p = 0,031$).



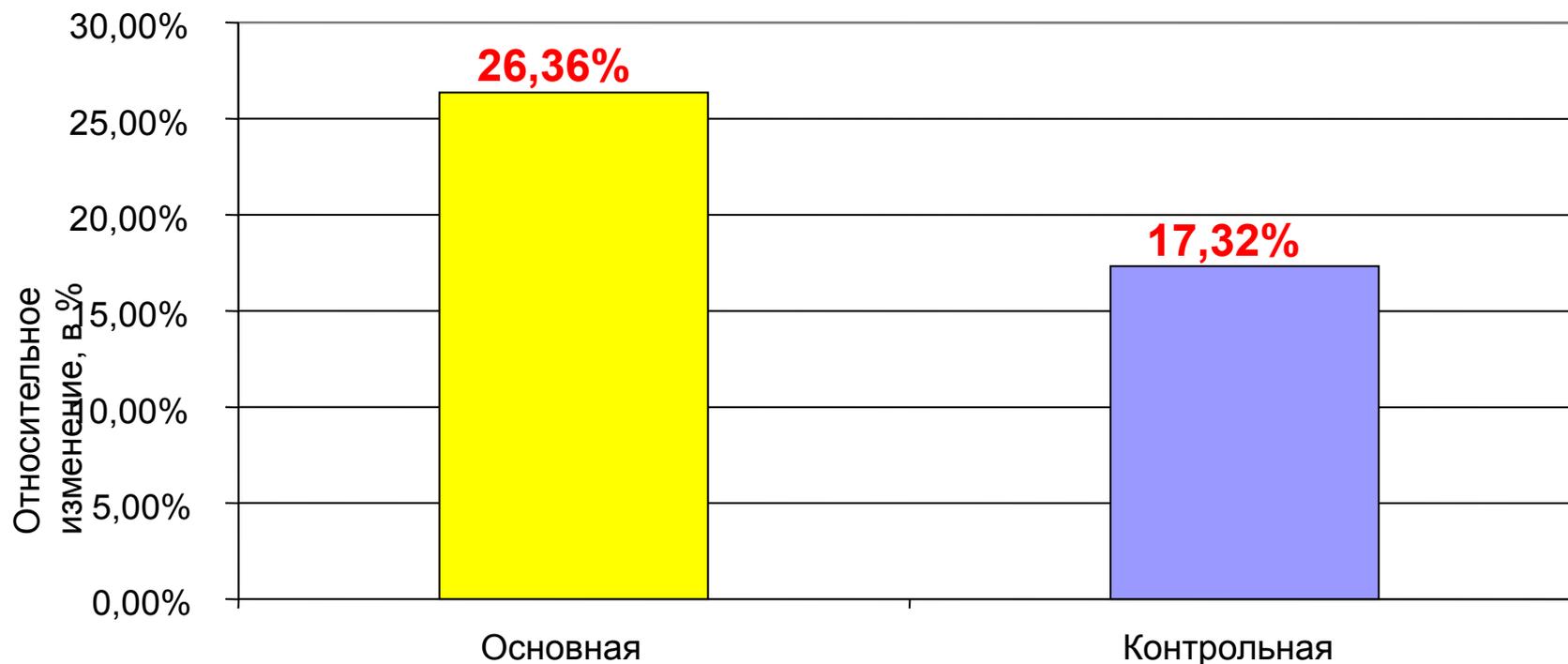
Доля пациентов, у которых уменьшилось количество приступов стенокардии за неделю на 50% и более, составила в основной группе **58,22 %** (95 % ДИ: 50,11—65,91 %), в то время как в контрольной - **35,62 %** (95% ДИ: 28,31—43,66 %).

Разница составляет **22,6 %** и является статистически значимой ($p = 0,0002$).



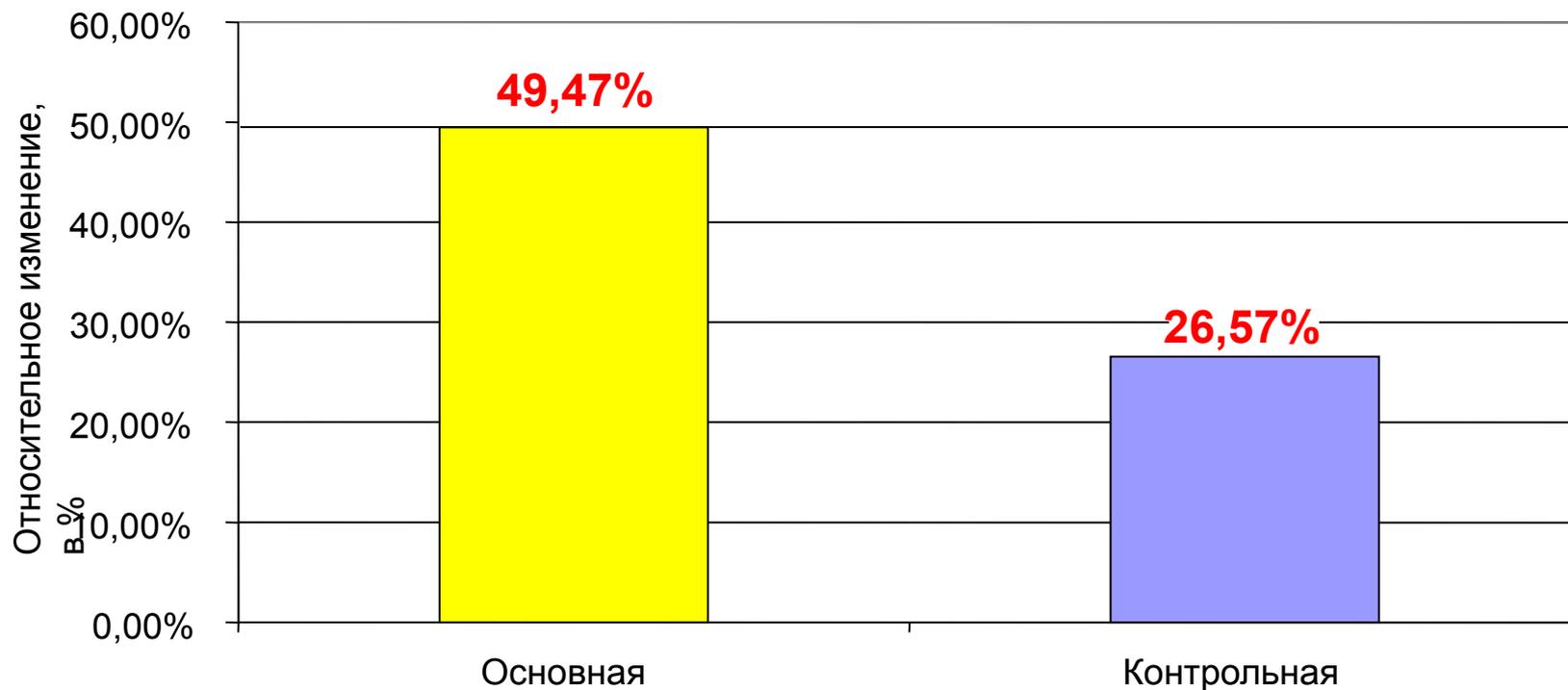
Доля пациентов, у которых количество принятых таблеток нитроглицерина уменьшилось на 50% за неделю, составила **63,70 %** (55,64—71,05 %) в основной группе и **47,95 %** (40,0—56,0%) - в контрольной.

Разница составляет **15,75 %** и является статистически значимой ($p = 0,009$)



Среднее количество эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 6,58 в исходном состоянии до 4,85 на заключительном визите в основной группе и с 4,74 до 3,9 - в контрольной. Относительное уменьшение составило **26,36 %** в основной группе и **17,32 %** в контрольной.

Разница между группами является значимой ($p = 0,008$).



Средняя общая длительность эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 27,74 мин. в исходном состоянии до 14,25 мин. на заключительном визите в основной группе и с 24,65 мин. до 17,26 в контрольной. Относительное уменьшение составило **49,47 %** в основной группе и **26,57 %** в контрольной.

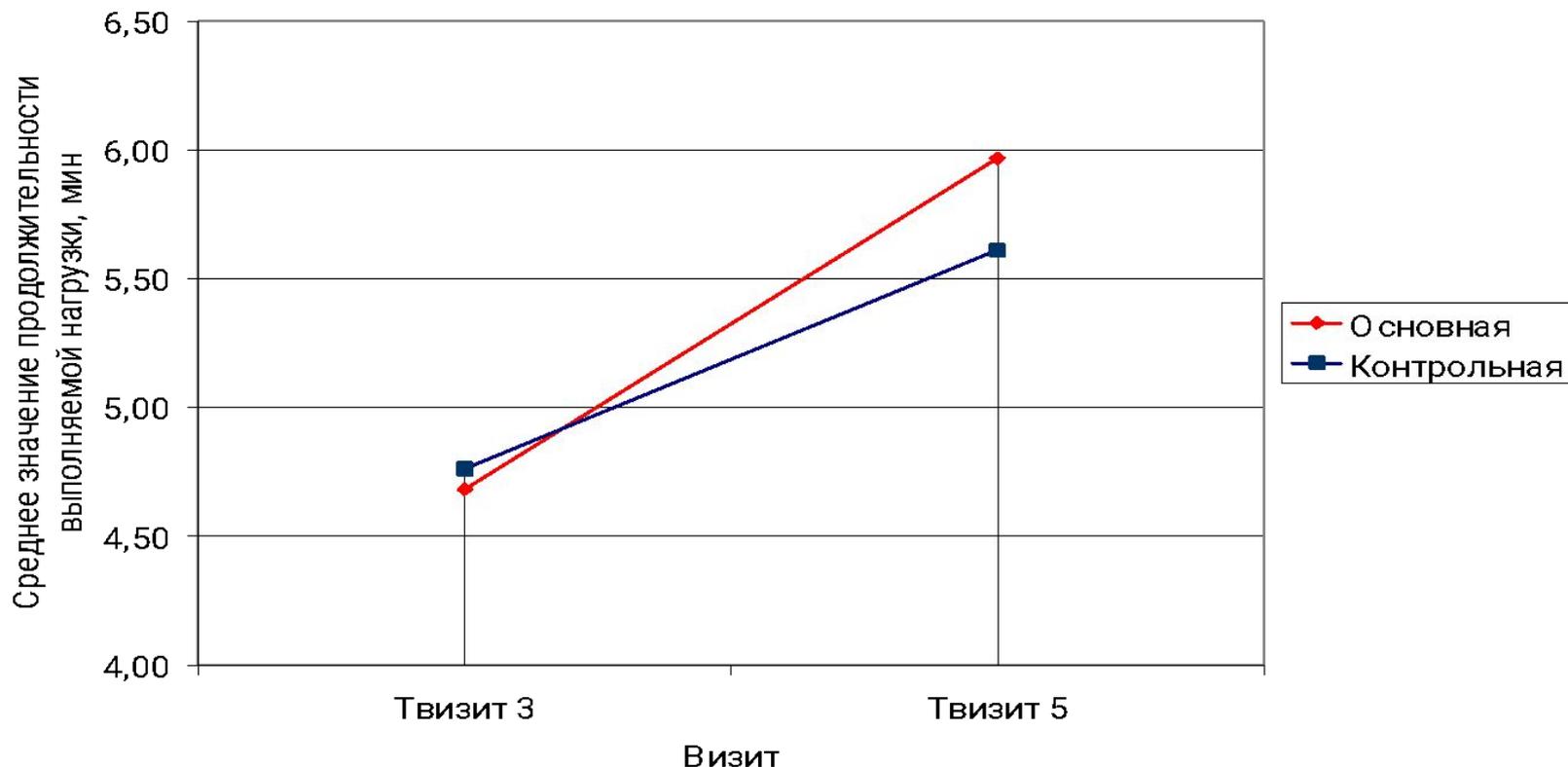
Разница между группами значима ($p = 0,026$).

изменение средней длительности эпизода ишемии по результатам суточного мониторирования ЭКГ



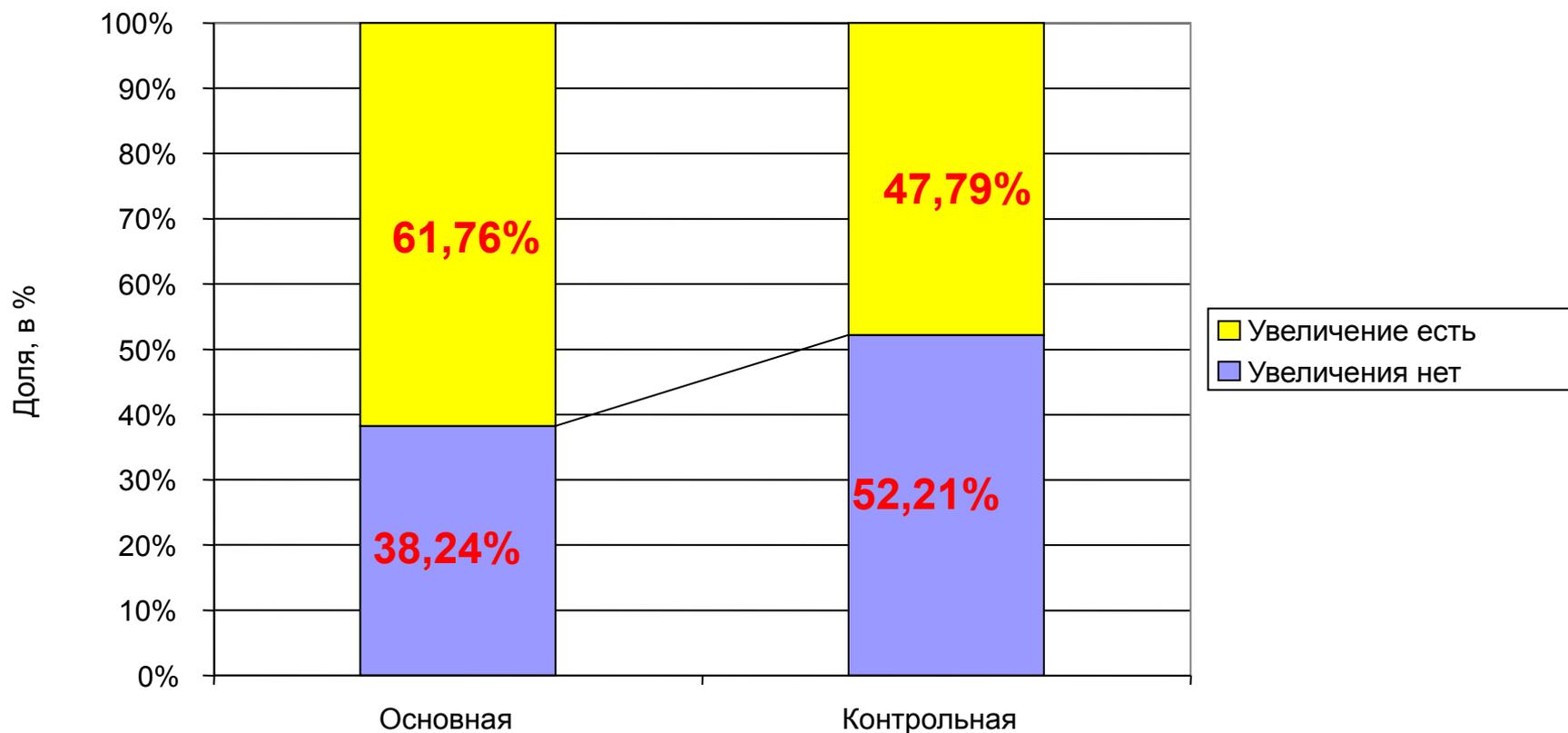
Относительное уменьшение средней длительности эпизода ишемии на заключительном визите по сравнению с исходным состоянием составило **22,79 %** (с 4,67 до 3,61 мин.) в основной группе и **15,05%** (с 4,33 до 3,68 мин.) в контрольной группе.

Разница между группами незначима ($p = 0,740$).



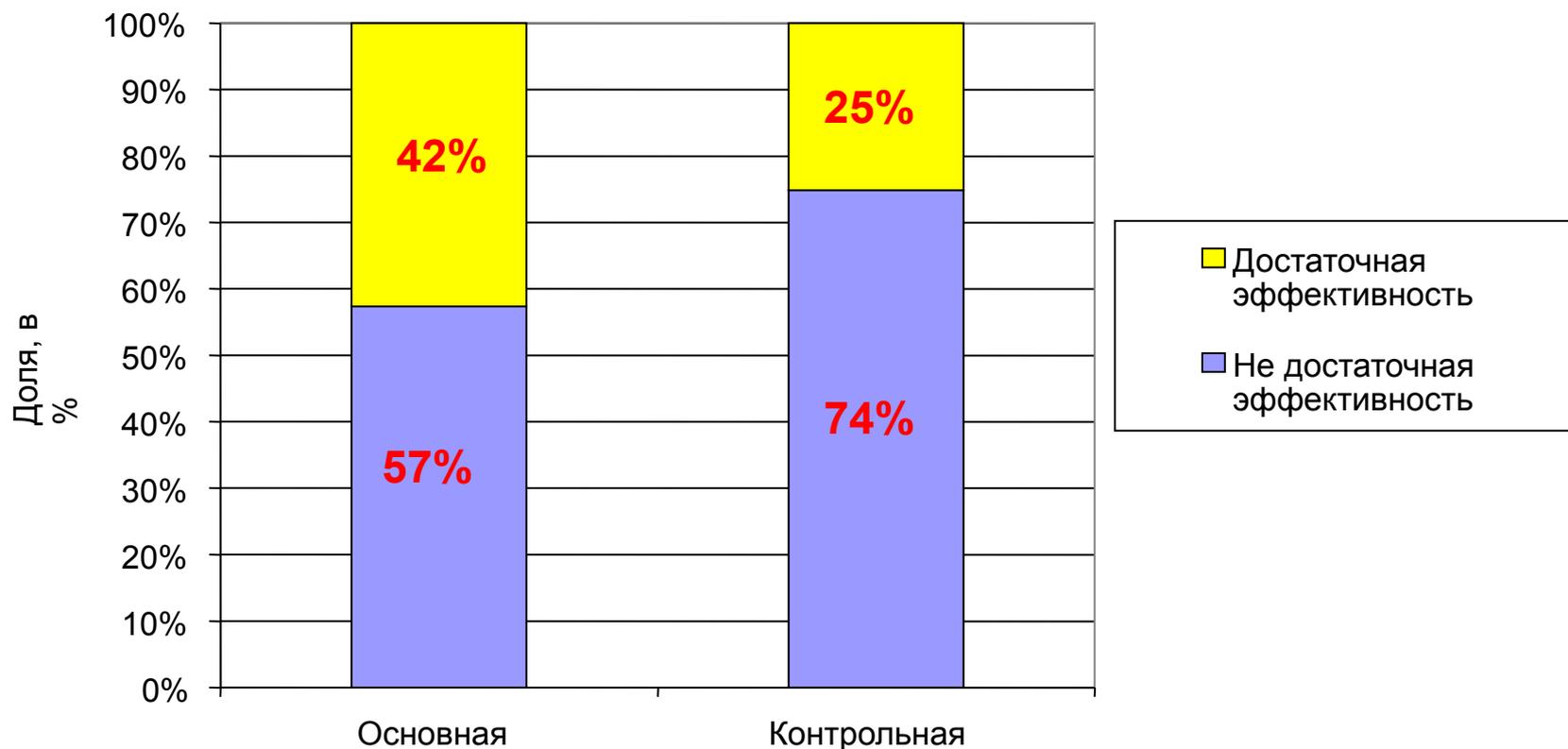
Средняя продолжительность выполняемой нагрузки в основной группе увеличилась на 1,87 мин. (на **27,48 %** по сравнению с исходным состоянием), в то время как в контрольной — на 0,85 мин. (на **17,48 %** по сравнению с исходным состоянием).

Разница между группами статистически значима ($p = 0,007$).



Доля пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемой нагрузки на 1 мин. и более составила **61,76 %** (95% ДИ: 53,38—69,50 %) в основной группе против **47,79 %** (95% ДИ: 39,89—56,51 %) в контрольной группе.

Разница статистически значима ($p = 0,028$).



Доля пациентов с достаточной эффективностью в основной группе составила **42 %** (95% ДИ: 34,65—51,05%), в то время как в контрольной группе — **25 %** (95% ДИ: 18,62—33,12%) Разница статистически значима ($p = 0,003$).

Только у одного пациента основной группы была зарегистрирована не серьезная ПР с возможной связью с исследуемым препаратом, которая была легкой, не требовала отмены препарата и прошла без последствий.

| Эффективность | Основная группа | | Контрольная группа | | Значимость различий * |
|----------------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|-----------------------|
| | Кол-во | Доля, в % | Кол-во | Доля, в % | |
| Хороша | 145 | 99,3 | 146 | 100 | $p = 1,000$ |
| Удовлетворительная | 1 | 0,68 | 0 | 0 | |
| Неудовлетворительная | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Всего | 146 | 100 | 146 | 100 | |

* Оценена при помощи точного критерия Фишера.

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ -
ВЗГЛЯД В ПРОШЛОЕ
ИЛИ
ДВИЖЕНИЕ ВПЕРЕД ?**

- 1. Лечение ТИОТРИАЗОЛИНОМ в дополнение к базисной терапии больных ИБС и стабильной стенокардией II - III ФК способствует улучшению клинических проявлений заболевания по сравнению с исходными данными и результатами контрольной группы:**
 - уменьшению среднего количества приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю;
 - увеличению продолжительности выполняемой нагрузки, до появления депрессии сегмента $ST \geq 1$ мм или боли

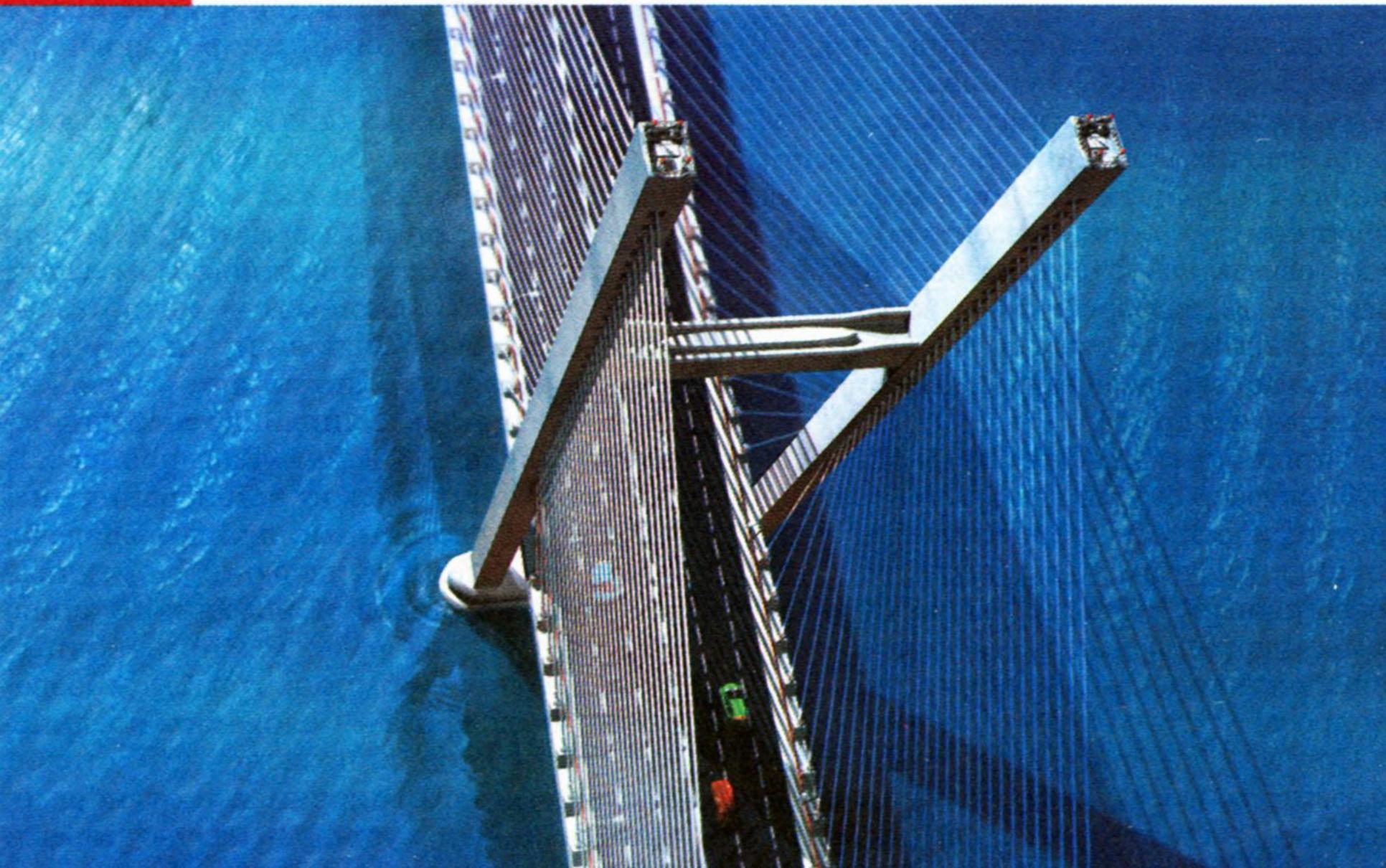
- 2. Эффективность лечения с использованием ТИОТРИАЗОЛИНА на 17,46 % выше, в сравнении с контрольной группой.**
- 3. ТИОТРИАЗОЛИН хорошо переносился. Побочные реакции и изменение лабораторных показателей на фоне приема препарата на протяжении 30 дней не были зарегистрированы. Врачи оценивали переносимость терапии как очень хорошую и хорошую в 92% случаев.**

ТИОТРИАЗОЛИН, таблетки по 0.1 производства ОАО "Киевмедпрепарат" рекомендуется для использования в комплексном лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК в дозировке по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней.

Желательно продолжить оценку эффективности и переносимости препарата в более долгосрочных исследованиях.

Тіотриазолін®

таблетки 0,1 г №50, №30
розчин для ін'єкцій 2,5% 2мл, 4мл №10



**Большое спасибо
всем участникам исследования
за проделанную работу
и слушателям за внимание!**