ARTERIUM

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

Академик НАМН Украины Дзяк Г.В.

Запорожье, 1.10.10

Цели лечения больных стабильной стенокардией

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.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- Не оказывают влияния на гемодинамику
- Хорошо переносятся пациентами всех возрастных групп
- Улучшают утилизацию O_2 ишемизированным миокардом
- Улучшают функцию кардиомиоцитов
- На сегодняшний день не имеют достаточной доказательной базы по эффективности и переносимости

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- 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 противоишемичеким, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и кардиопротективным действием.

ARTERIUM

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

Результаты двойного слепого, многоцентрового, рандомизированного исследования в параллельных группах

Клинические базы / Исполнители

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 ревматологи ННЦ “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**

Клинические базы / Исполнители

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**

Основные положения исследования (1)

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.

ARTERIUM

Основные положения исследования (2)

Количество пациентов	Критерии включения	
Запланировано 300 Включено 295 Закончили КИ 292 Основная гр. 146 Контрольная 146	- 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	- Диагноз ИБС устанавливался при наличии документально подтвержденного инфаркта миокарда, ангиографического подтверждения поражения коронарных сосудов и оперативного лечения по поводу реваскуляризации миокарда

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

ARTERIUM

Критерии исключения

- 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.

Основные положения исследования (2)

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

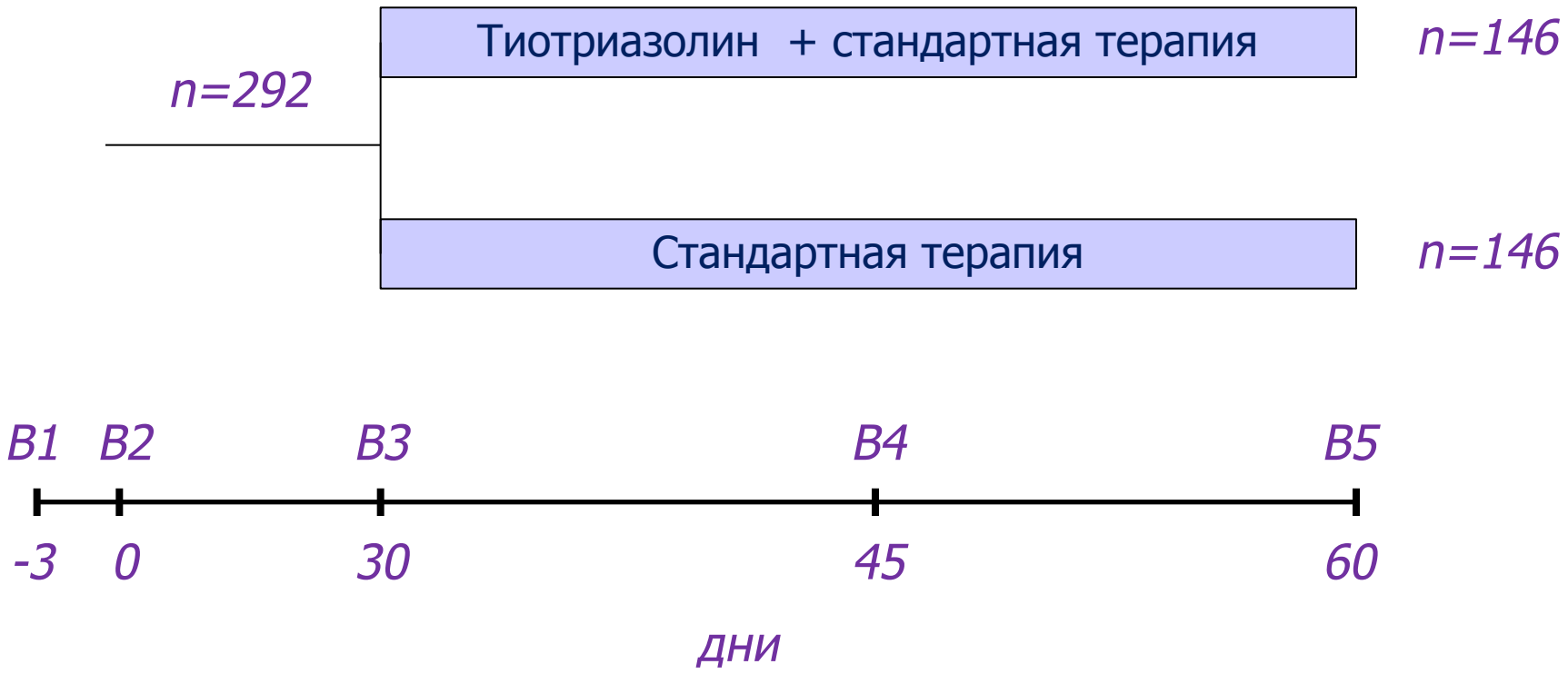
- антиагреганты (аспирин),
- β-адреноблокаторы,
- статины.
- ингибиторы АПФ
- нитроглицерин сублингвально (для купирования приступов стенокардии).

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.**

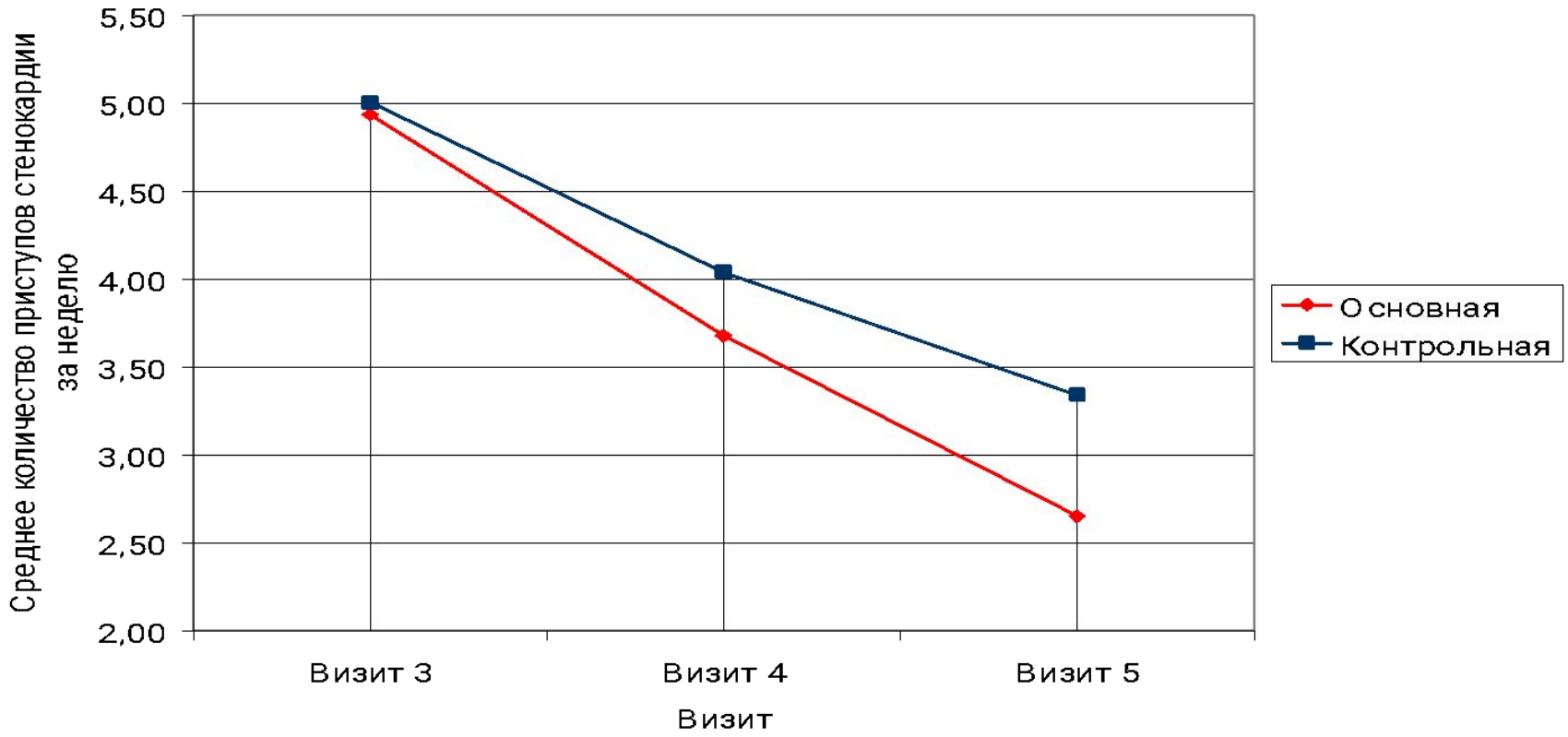
Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах



Основные положения исследования (3)

Критерии оценки эффективности на 15-й и 30-й дни лечения ТТЗ (соотв. 4 и 5 визиты)	*Оценка безопасности*	*Методы обследования*
— среднее число приступов стенокардии в неделю; — среднее число доз короткодействующих нитратов, потребляемых в неделю; — показатели суточного мониторирования ЭКГ; — показатели тредмилл-теста; — общая оценка лечения.	производилась на основании измерений жизненно важных показателей, данных о побочных реакциях, результатов лабораторных исследований крови и мочи.	— объективное обследование пациента; — ЭКГ в покое в 12 отведениях; — тредмилл-тест (протокол R. Bruce); — суточное мониторирование ЭКГ;

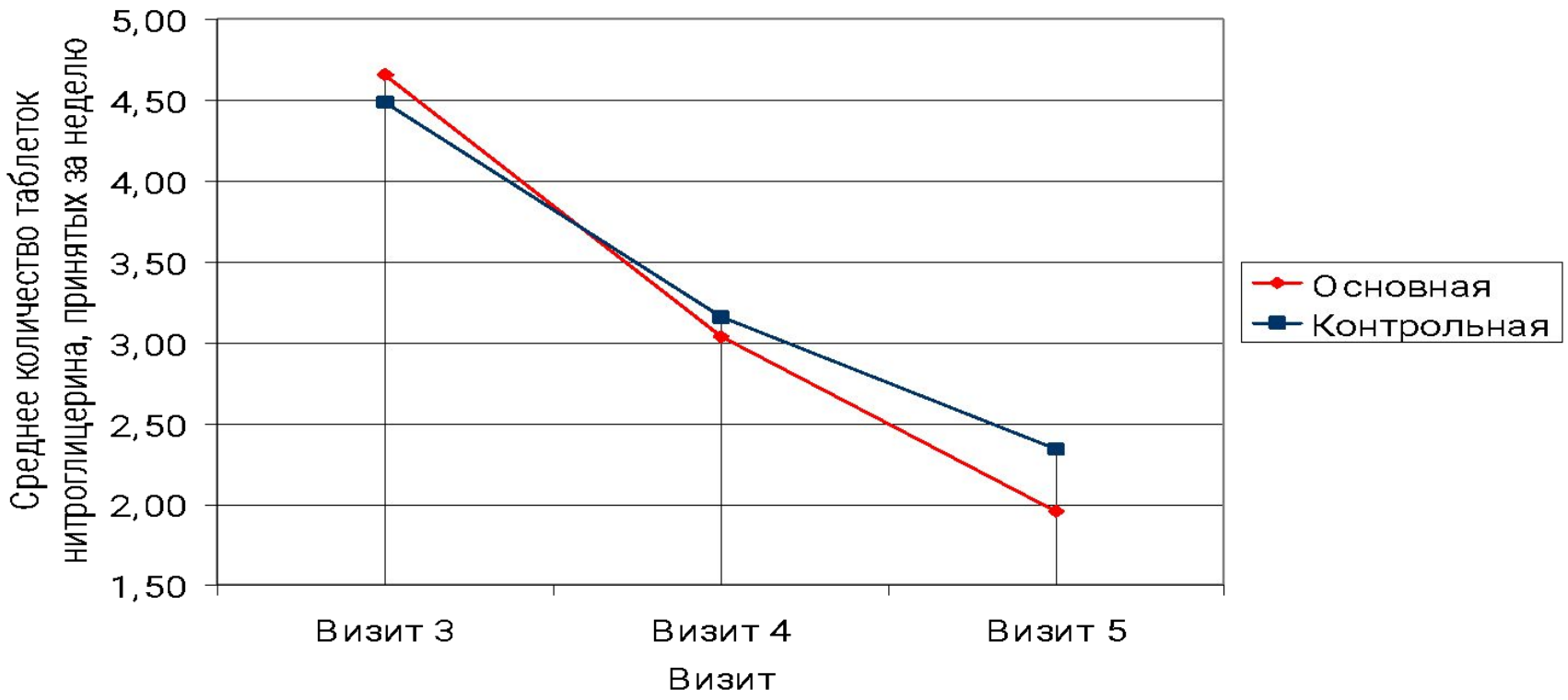
Эффективность: количество приступов стенокардии за неделю



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)

Эффективность: количество таблеток нитроглицерина за неделю

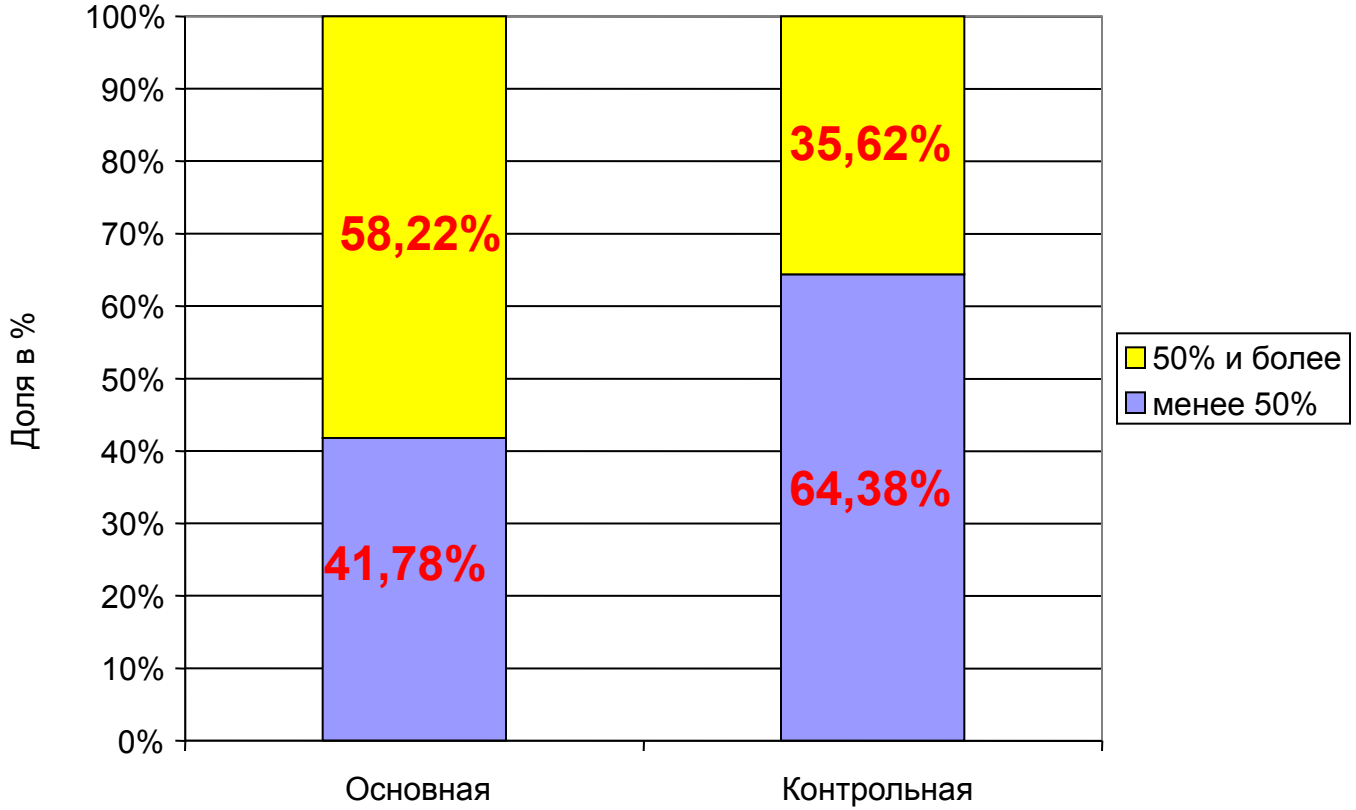


Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю уменьшилось на 57,94 % в основной группе и на 47,75 % в контрольной.

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

Эффективность:

уменьшение кол-ва приступов стенокардии за неделю на 50%

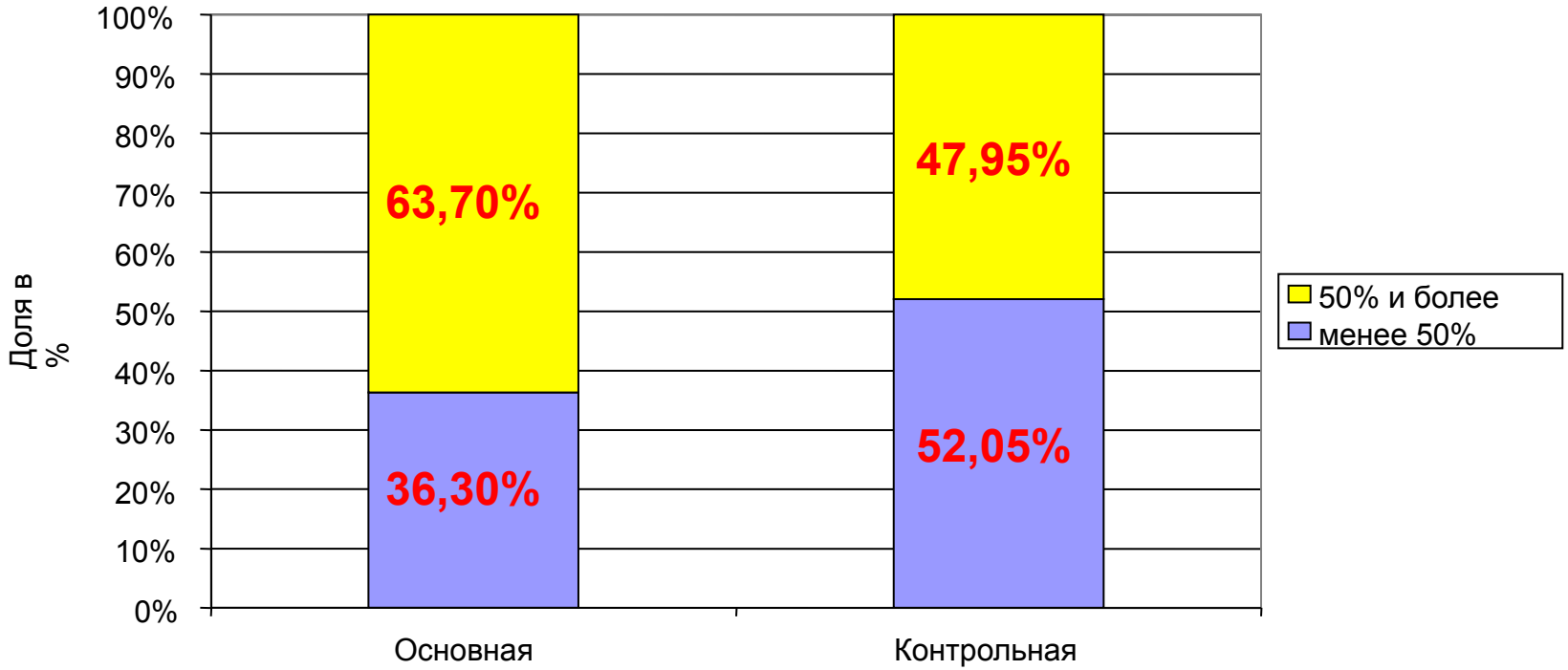


Доля пациентов, у которых уменьшилось количество приступов стенокардии за неделю на 50% и более, составила в основной группе 58,22 % (95 % ДИ: 50,11—65,91 %), в то время как в контрольной - 35,62 % (95% ДИ: 28,31—43,66 %).

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

Эффективность:

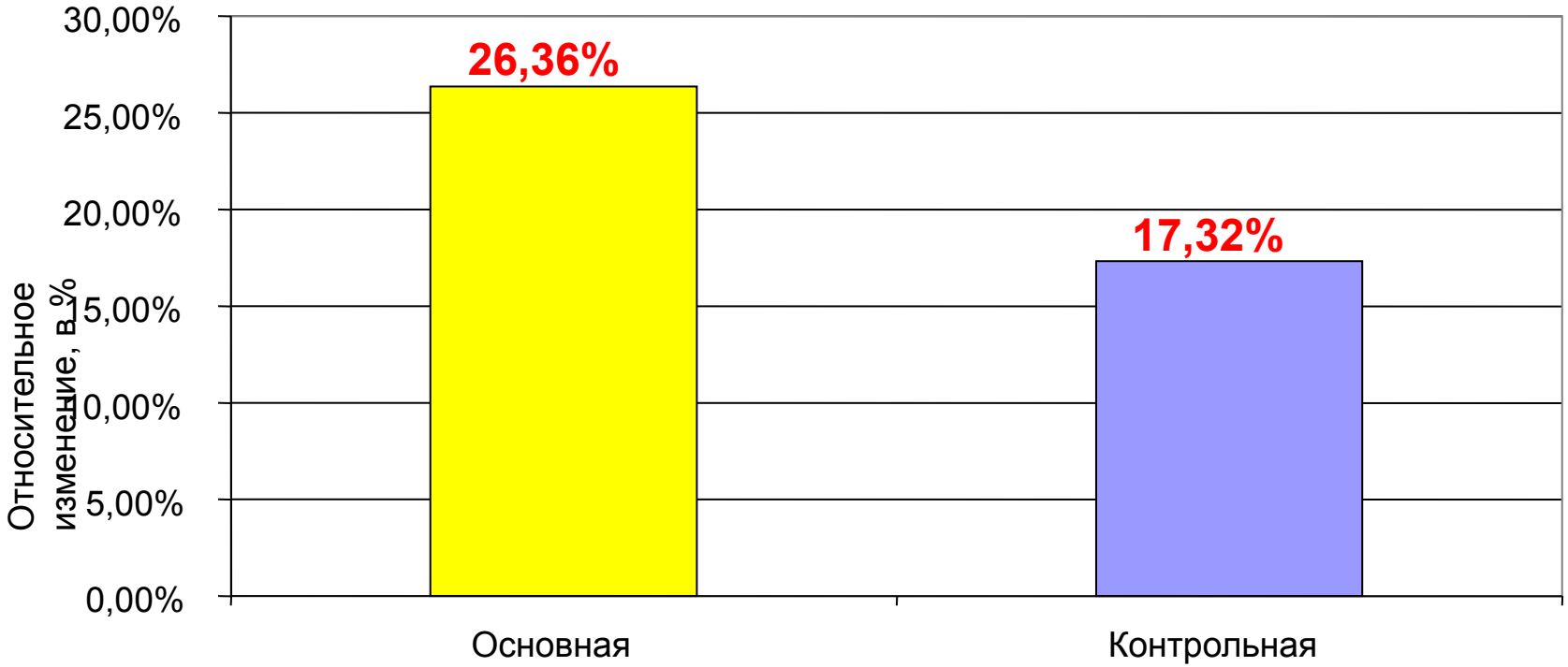
уменьшение кол-ва таблеток нитроглицерина за неделю на 50%



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)

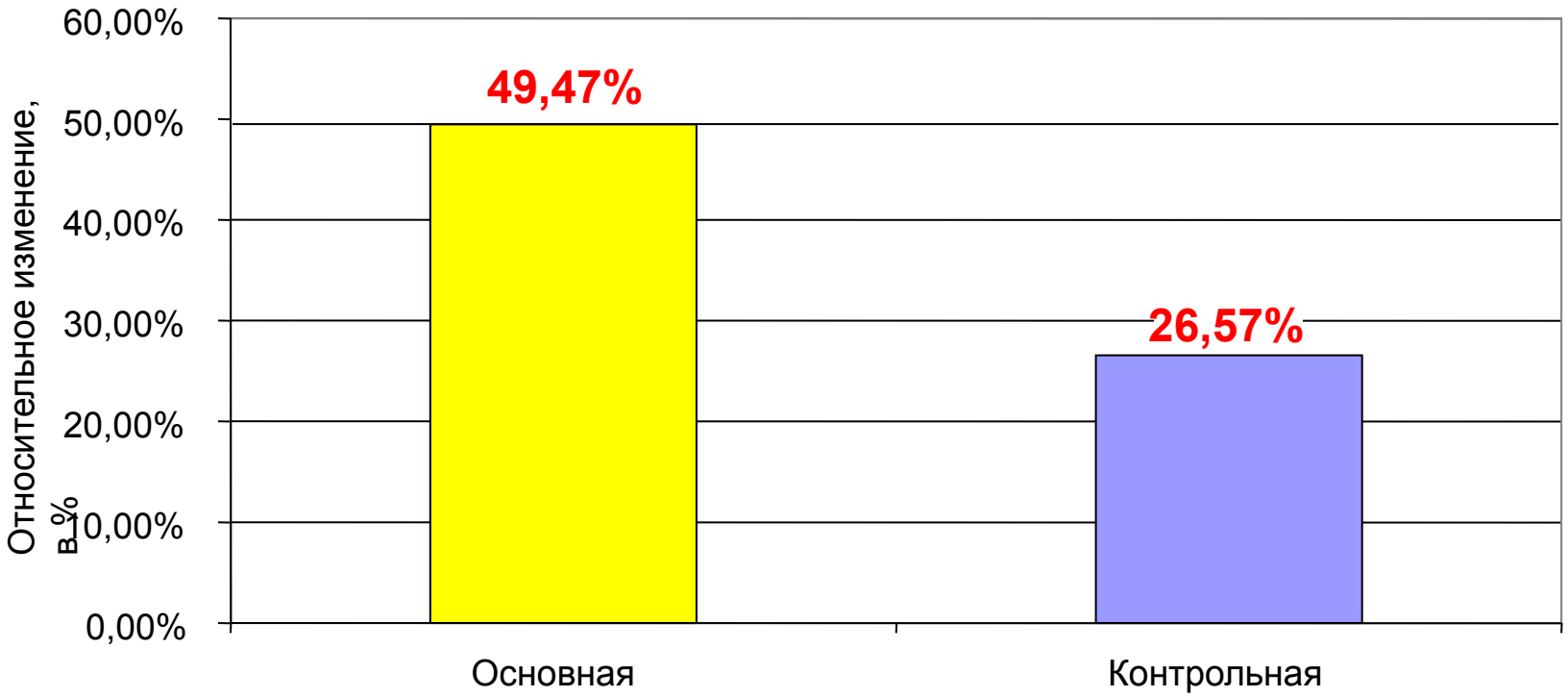
Эффективность: кол-во эпизодов ишемии по результатам суточного мониторирования ЭКГ



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).

Эффективность:
уменьшение длительности эпизодов ишемии по результатам суточного мониторирования ЭКГ

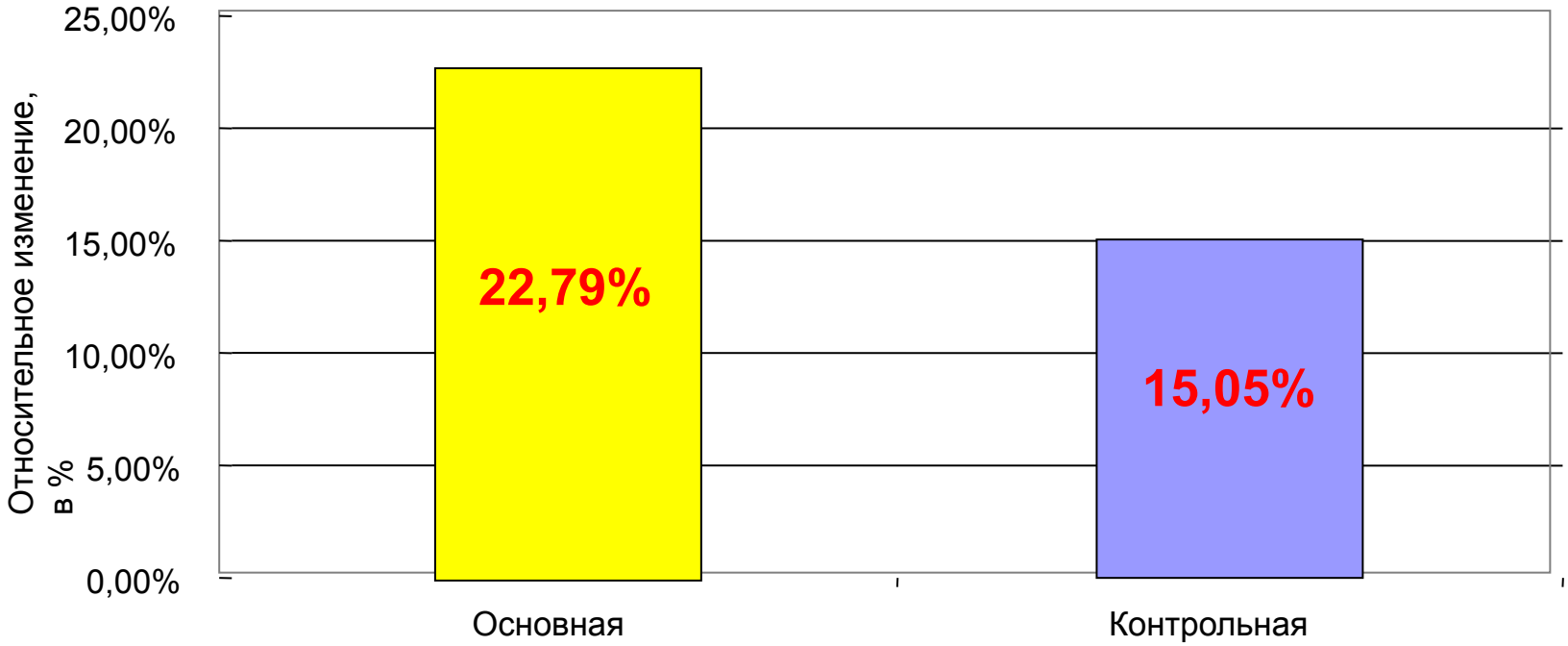


Средняя общая длительность эпизодов ишемии за сутки уменьшилось с 27,74 мин. в исходном состоянии до 14,25 мин. на заключительном визите в основной группе и с 24,65 мин. до 17,26 в контрольной. Относительное уменьшение составило 49,47 % в основной группе и 26,57 % в контрольной.

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

Эффективность:

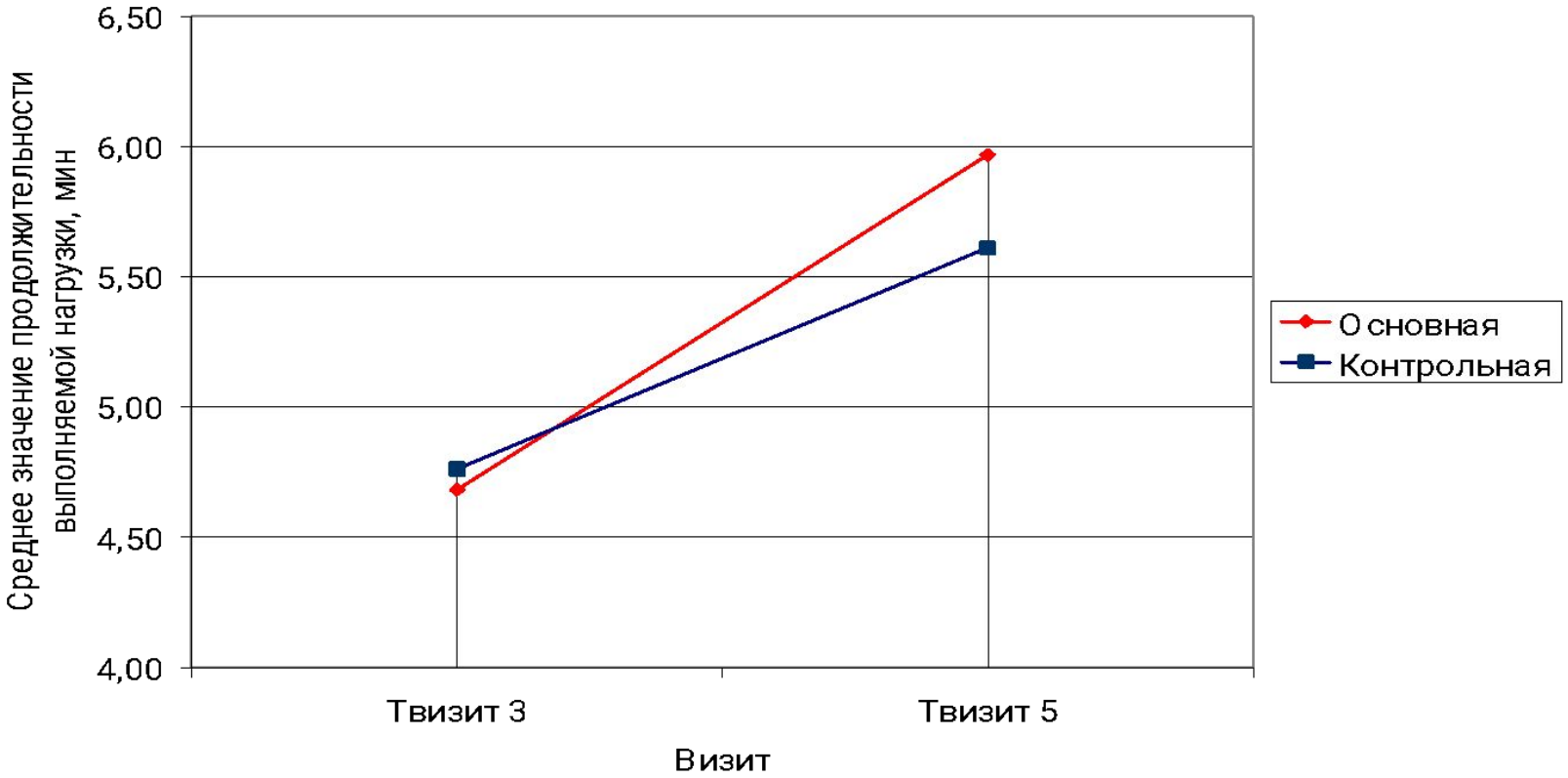
изменение средней длительности эпизода ишемии по результатам суточного мониторирования ЭКГ



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).

Эффективность:
продолжительность выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST≥1 мм или боли

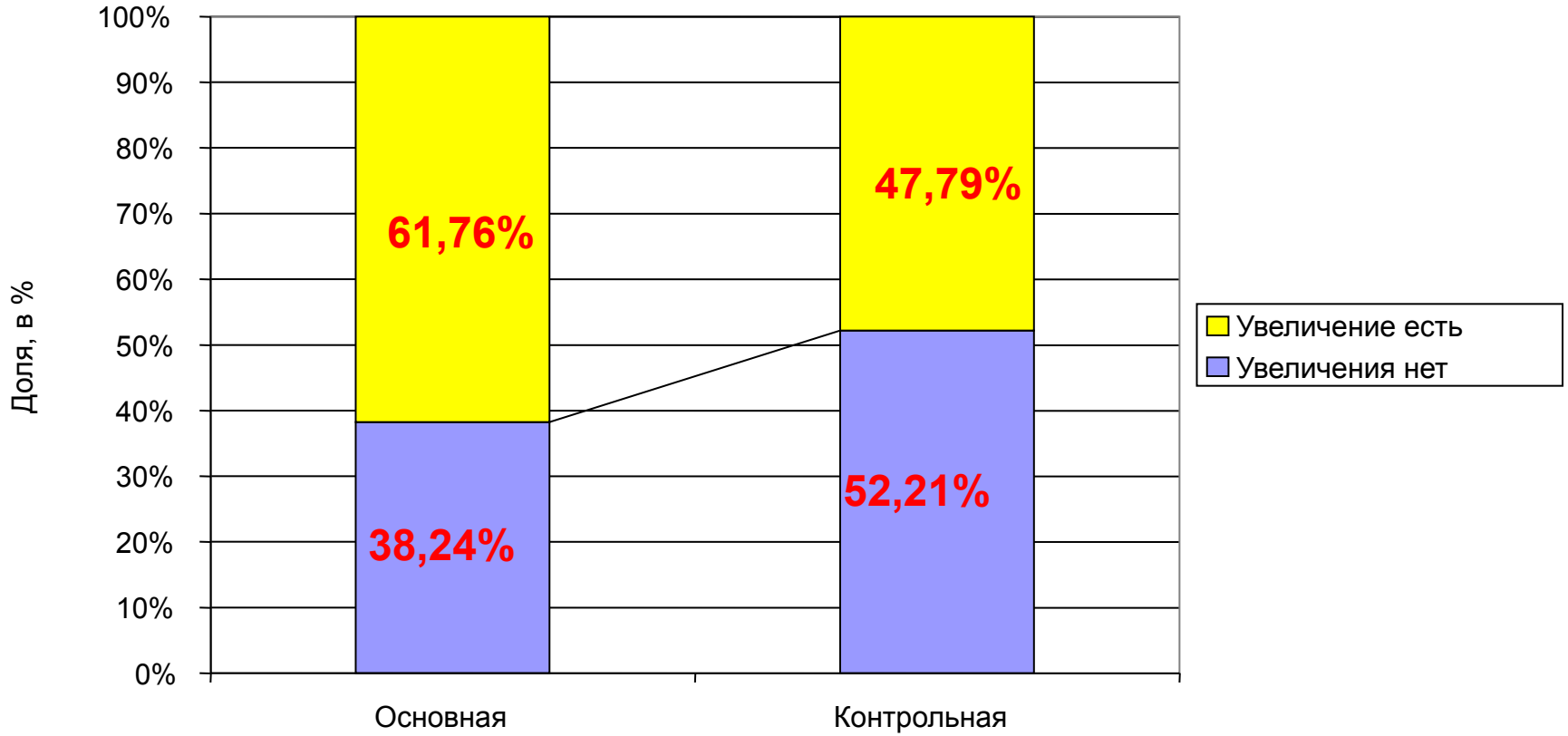


Средняя продолжительность выполняемой нагрузки в основной группе увеличилась на 1,87 мин. (на 27,48 % по сравнению с исходным состоянием), в то время как в контрольной — на 0,85 мин. (на 17,48 % по сравнению с исходным состоянием).

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

Эффективность:

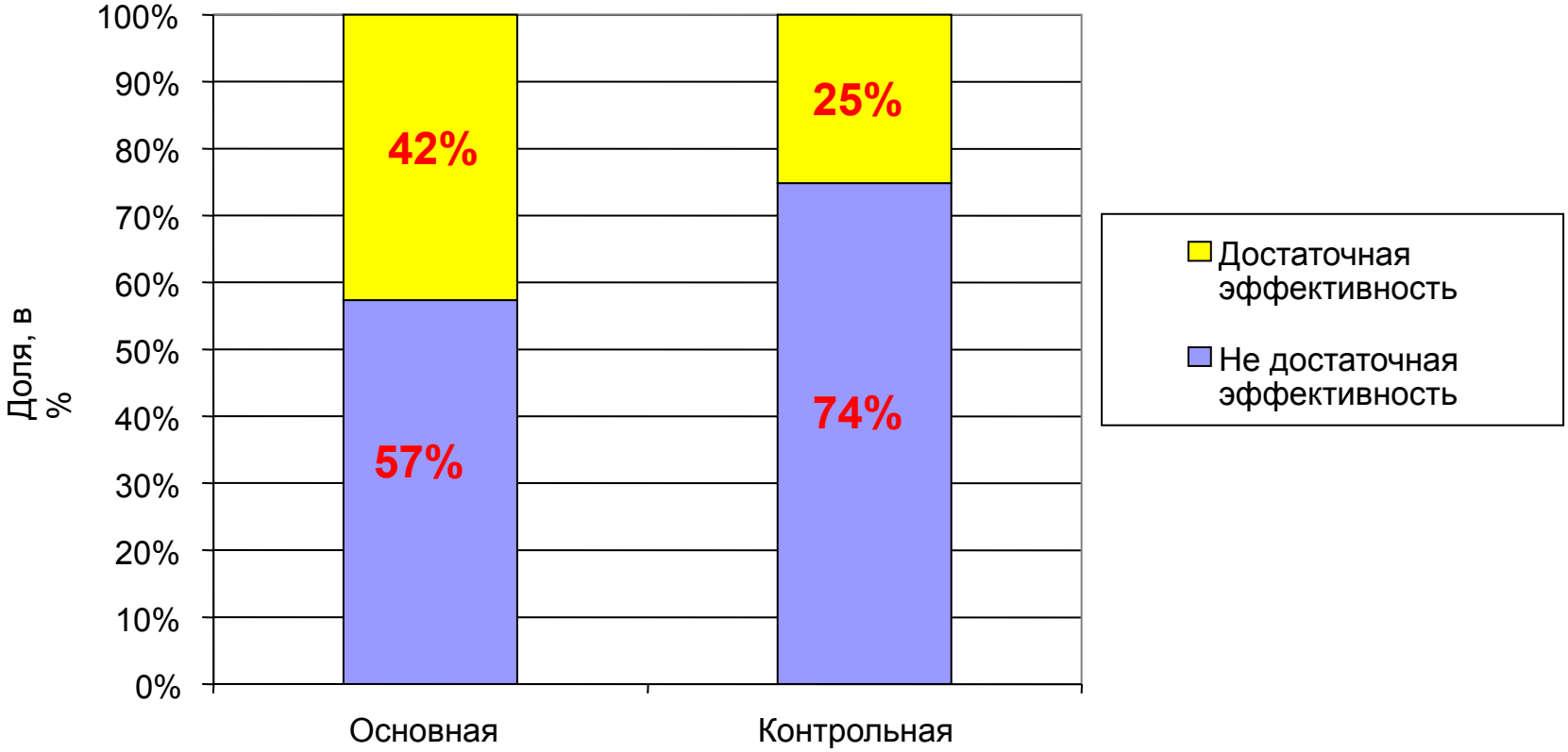
увеличение продолжительности выполняемой нагрузки до депрессии сегмента ST≥1 мм или боли на 1 мин.



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).

Общая эффективность



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).

Переносимость

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 %	
Хорошая	145	99,32	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 ?

ARTERIUM

Выводы:

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≥1 мм или боли

ARTERIUM

Выводы:

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.

ARTERIUM

Рекомендации по результатам КИ:

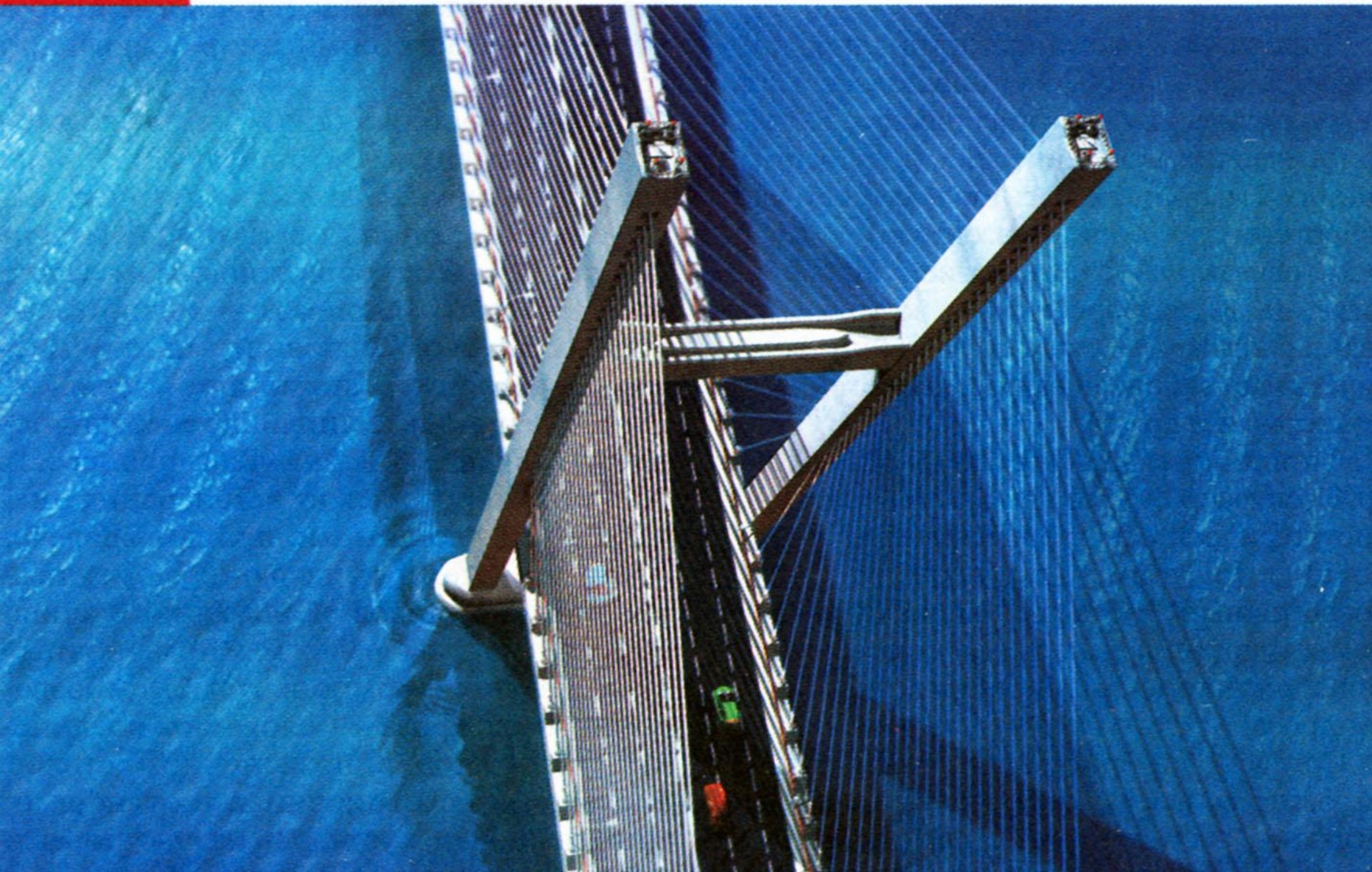
ТИОТРИАЗОЛИН, таблетки по 0.1 производства ОАО "Киевмедпрепарат" рекомендуется для использования в комплексном лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК в дозировке по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней.

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!