



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 O_2 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.

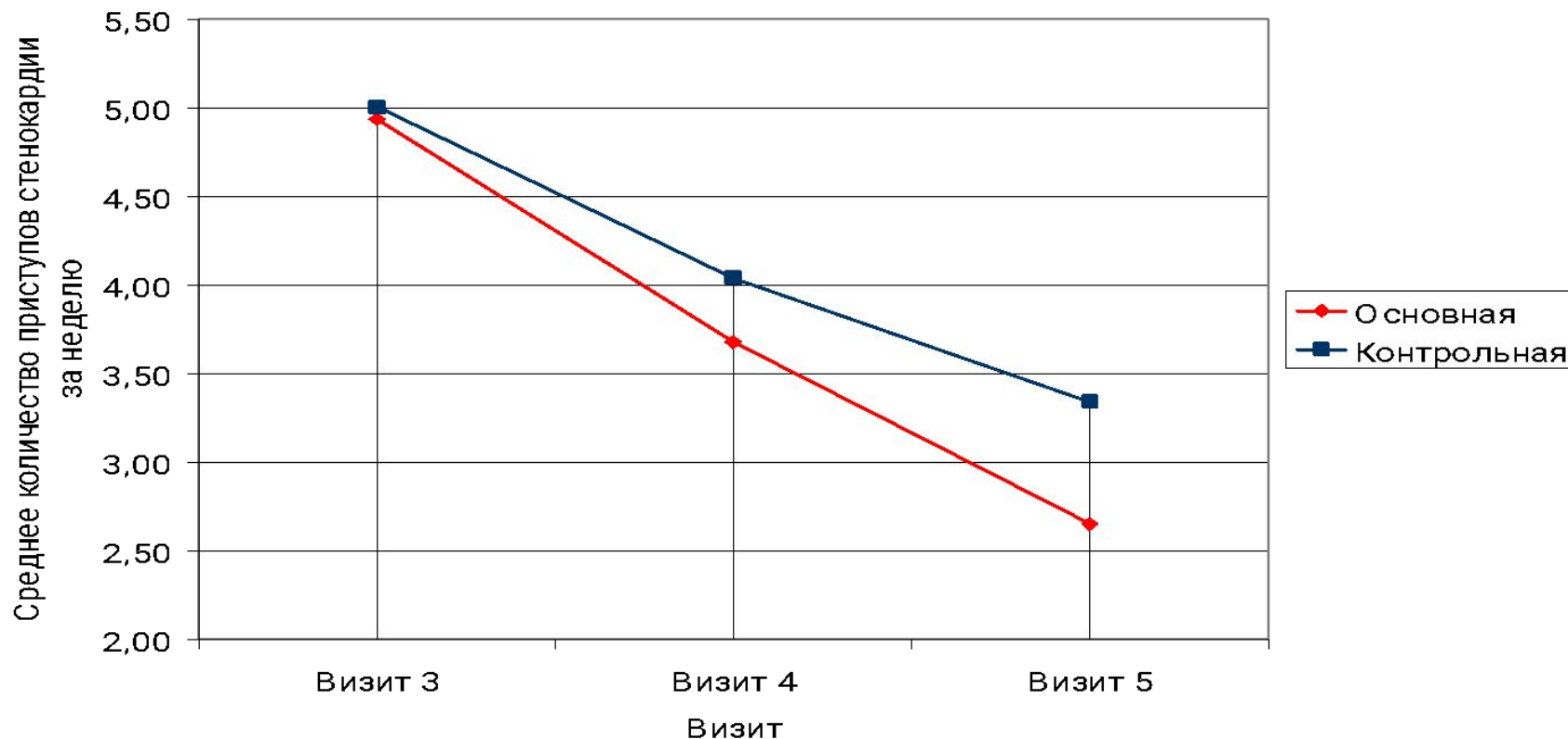
Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали **Тиотриазолин**, а пациенты контрольной – «плацебо».

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

Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах

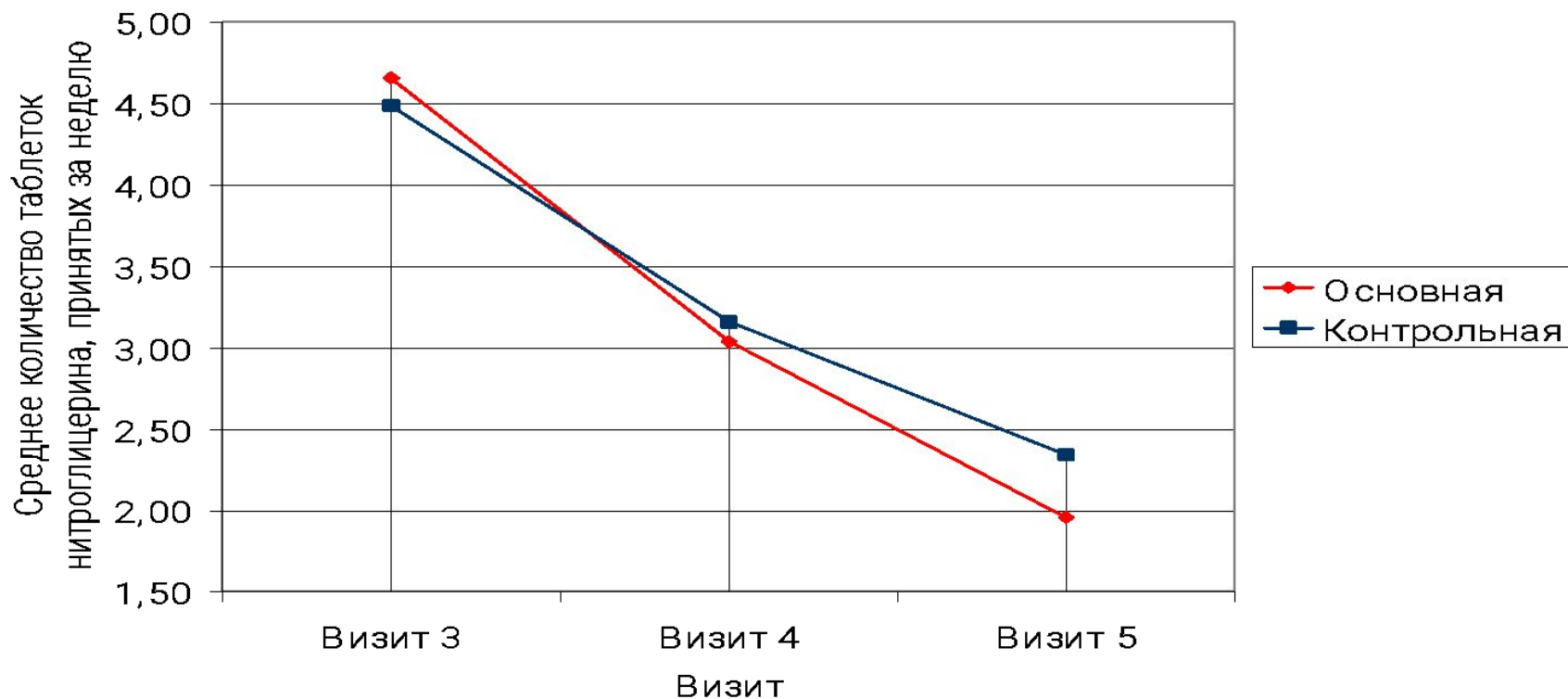


<p><i>Критерии оценки эффективности на 15-й и 30-й дни лечения ТТЗ (соотв. 4 и 5 визиты)</i></p>	<p><i>Оценка безопасности</i></p>	<p><i>Методы обследования</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> — среднее число приступов стенокардии в неделю; — среднее число доз короткодействующих нитратов, потребляемых 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;



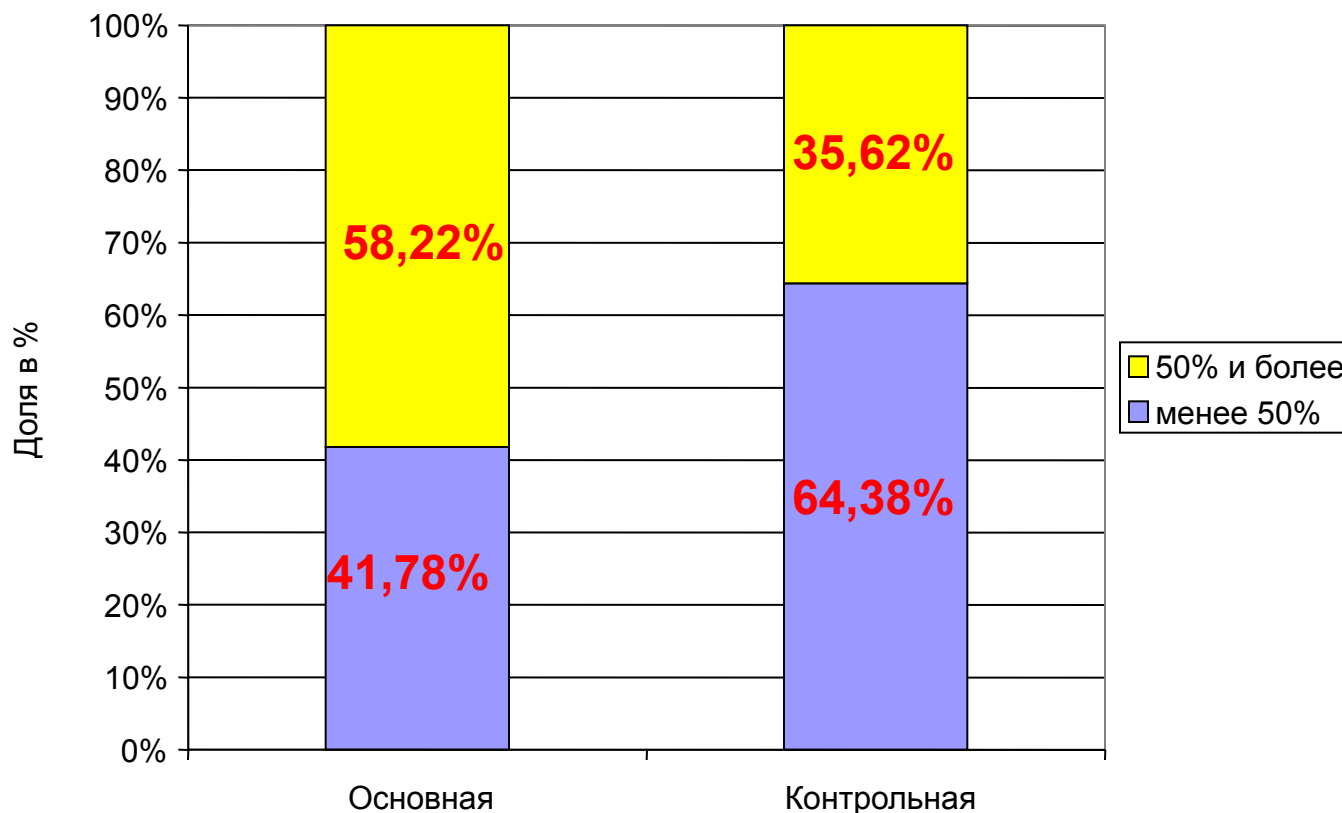
Среднее количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось на **46,32%** в основной группе и на **33,24%** в контрольной.

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



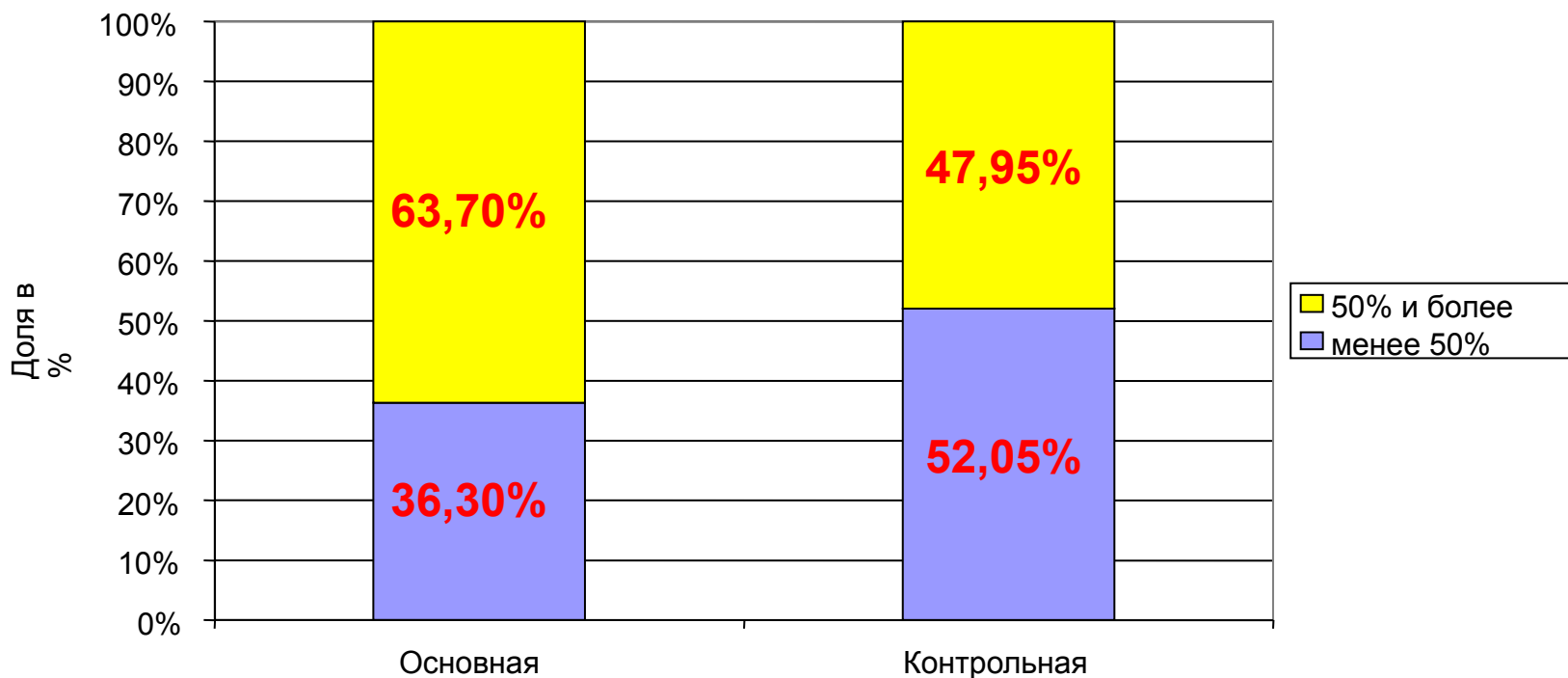
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю уменьшилось на **57,94 %** в основной группе и на **47,75 %** в контрольной.

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



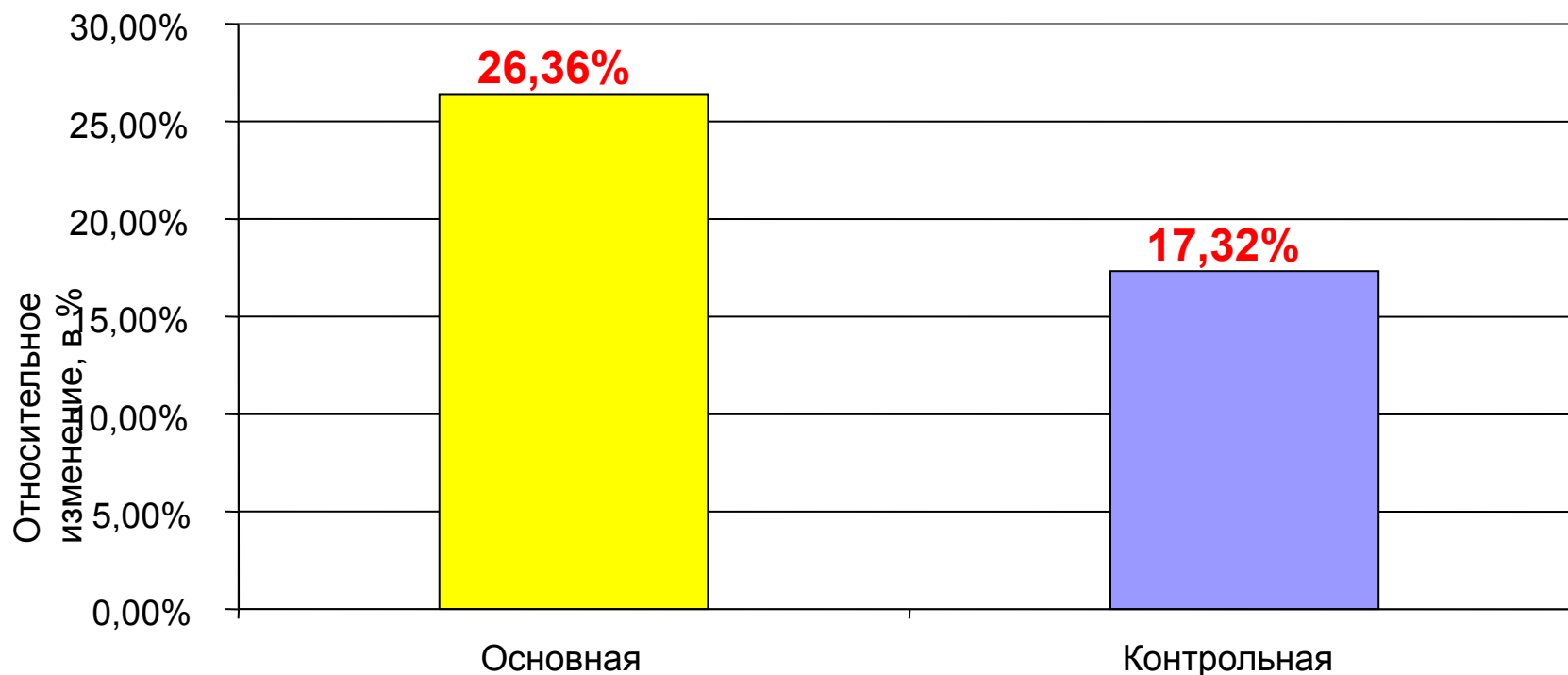
Доля пациентов, у которых уменьшилось количество приступов стенокардии за неделю на 50% и более, составила в основной группе **58,22 %** (95 % ДИ: 50,11—65,91 %), в то время как в контрольной - **35,62 %** (95% ДИ: 28,31—43,66 %).

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



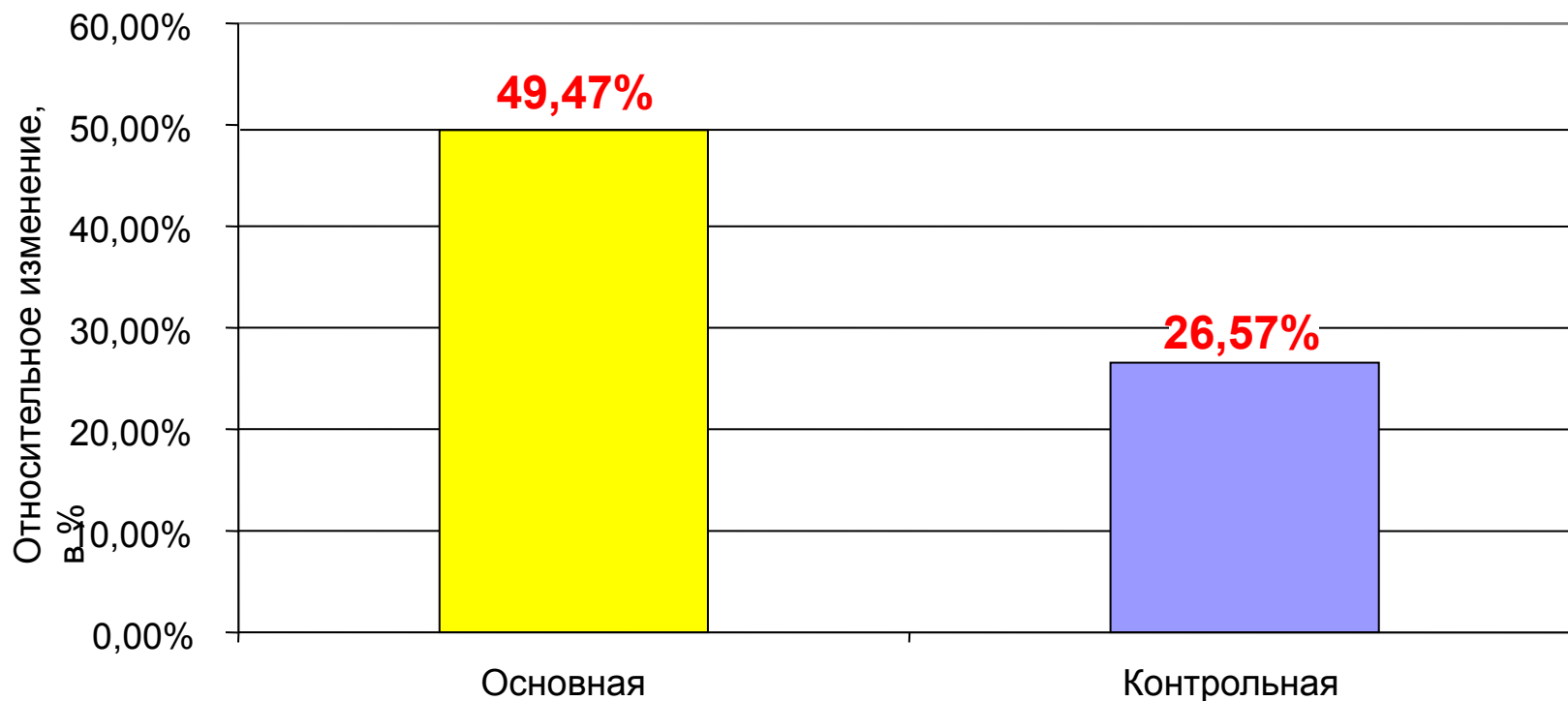
Доля пациентов, у которых количество принятых таблеток нитроглицерина уменьшилось на 50% за неделю, составила **63,70 %** (55,64—71,05 %) в основной группе и **47,95 %** (40,0—56,0%) - в контрольной.

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.

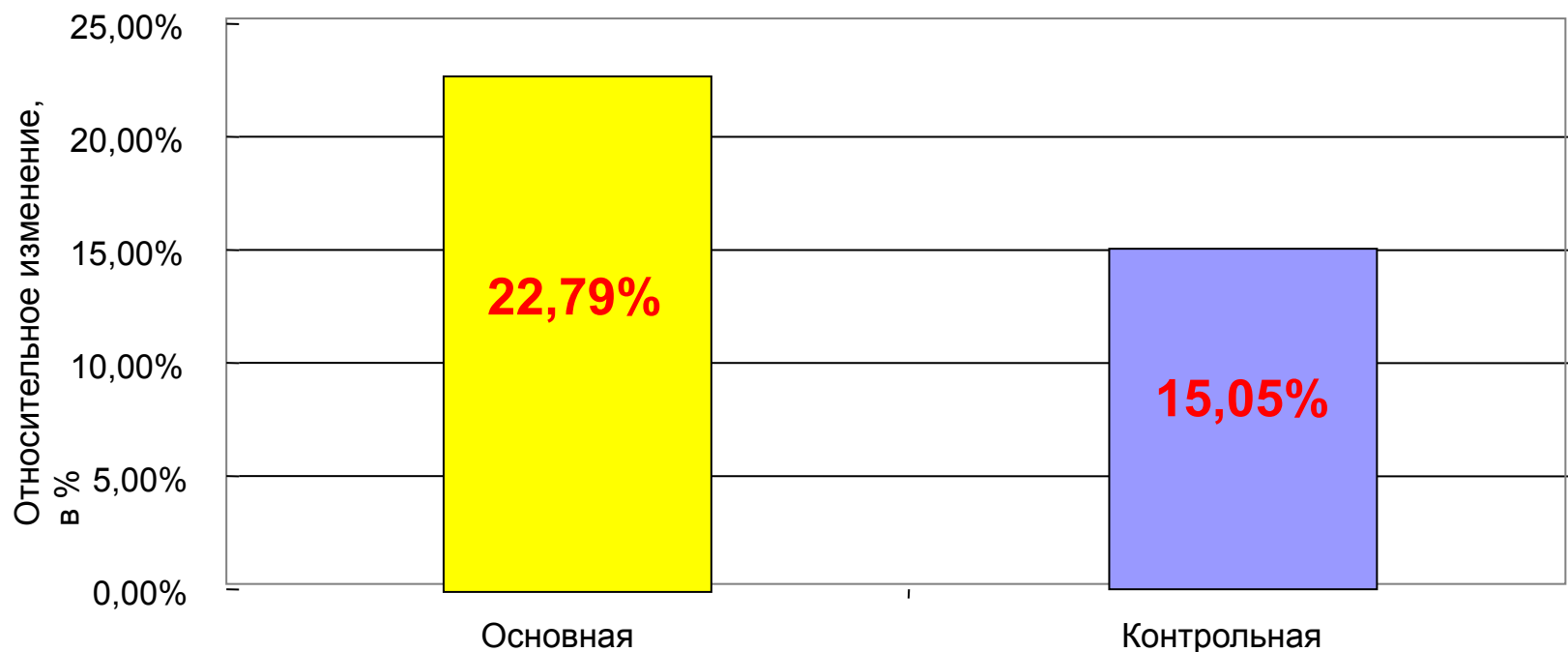
Разница между группами является значимой ($p = 0,008$).



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.

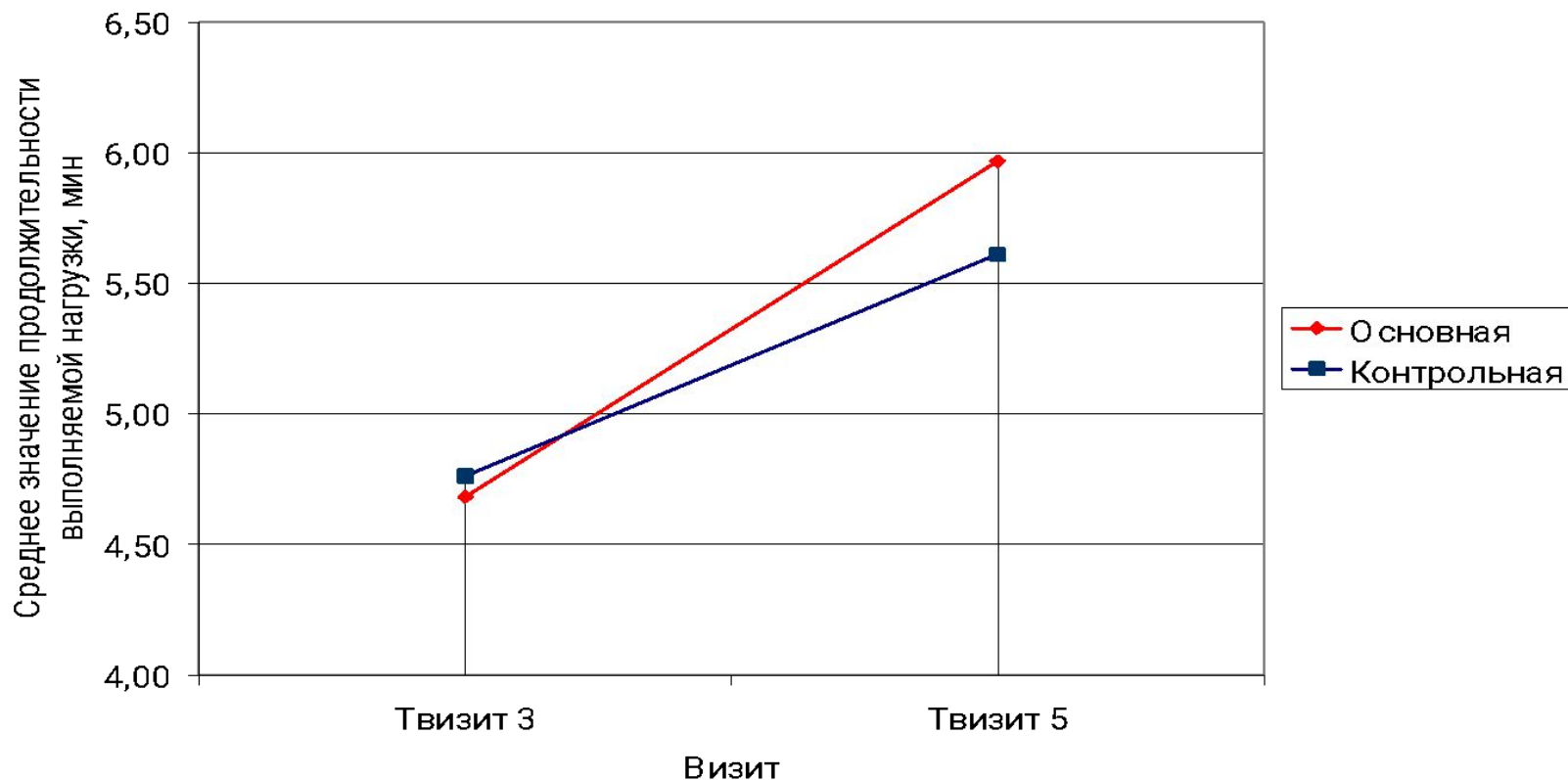
Разница между группами значима ($p = 0,026$).

изменение средней длительности эпизода ишемии по результатам суточного мониторирования ЭКГ



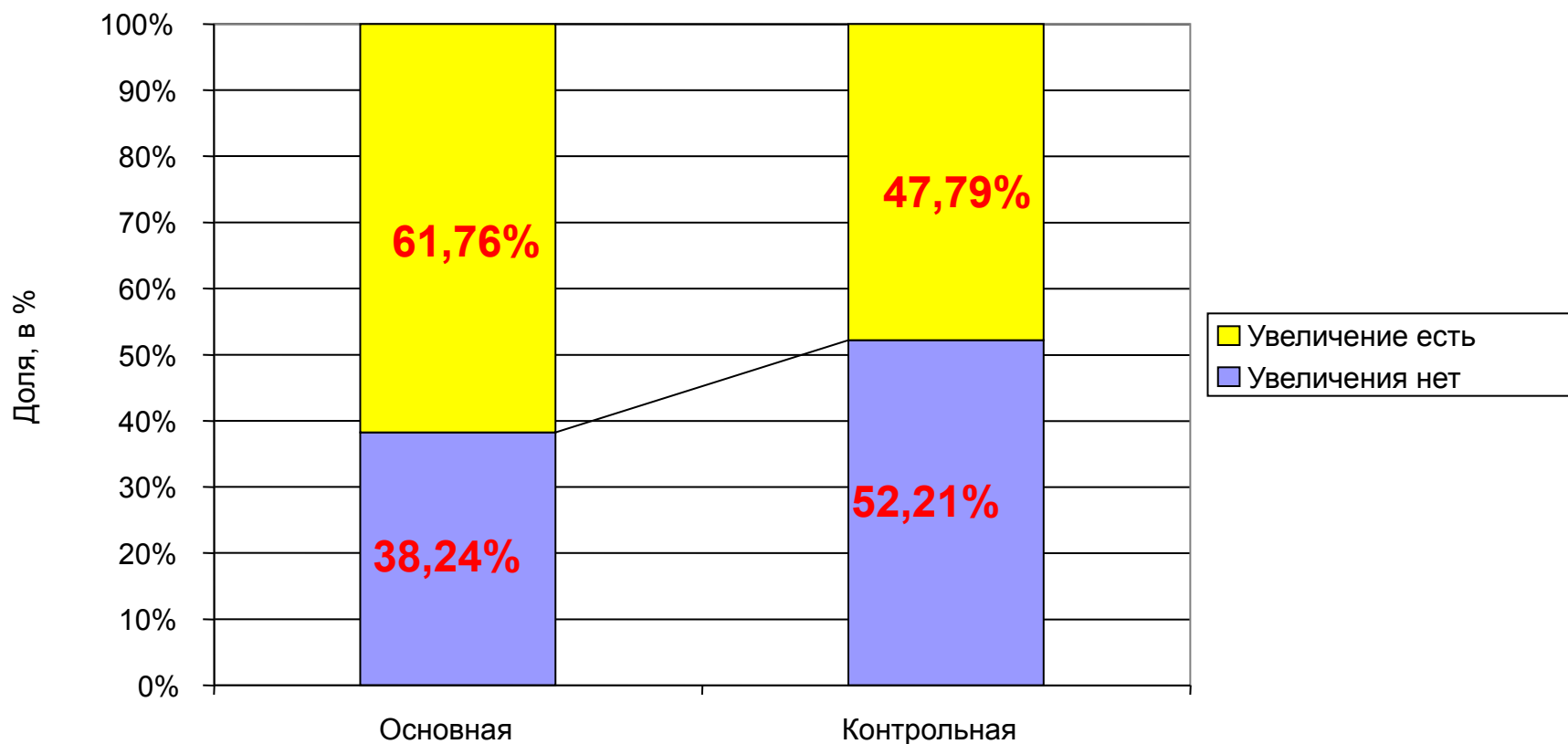
Относительное уменьшение средней длительности эпизода ишемии на заключительном визите по сравнению с исходным состоянием составило **22,79 %** (с 4,67 до 3,61 мин.) в основной группе и **15,05%** (с 4,33 до 3,68 мин.) в контрольной группе.

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



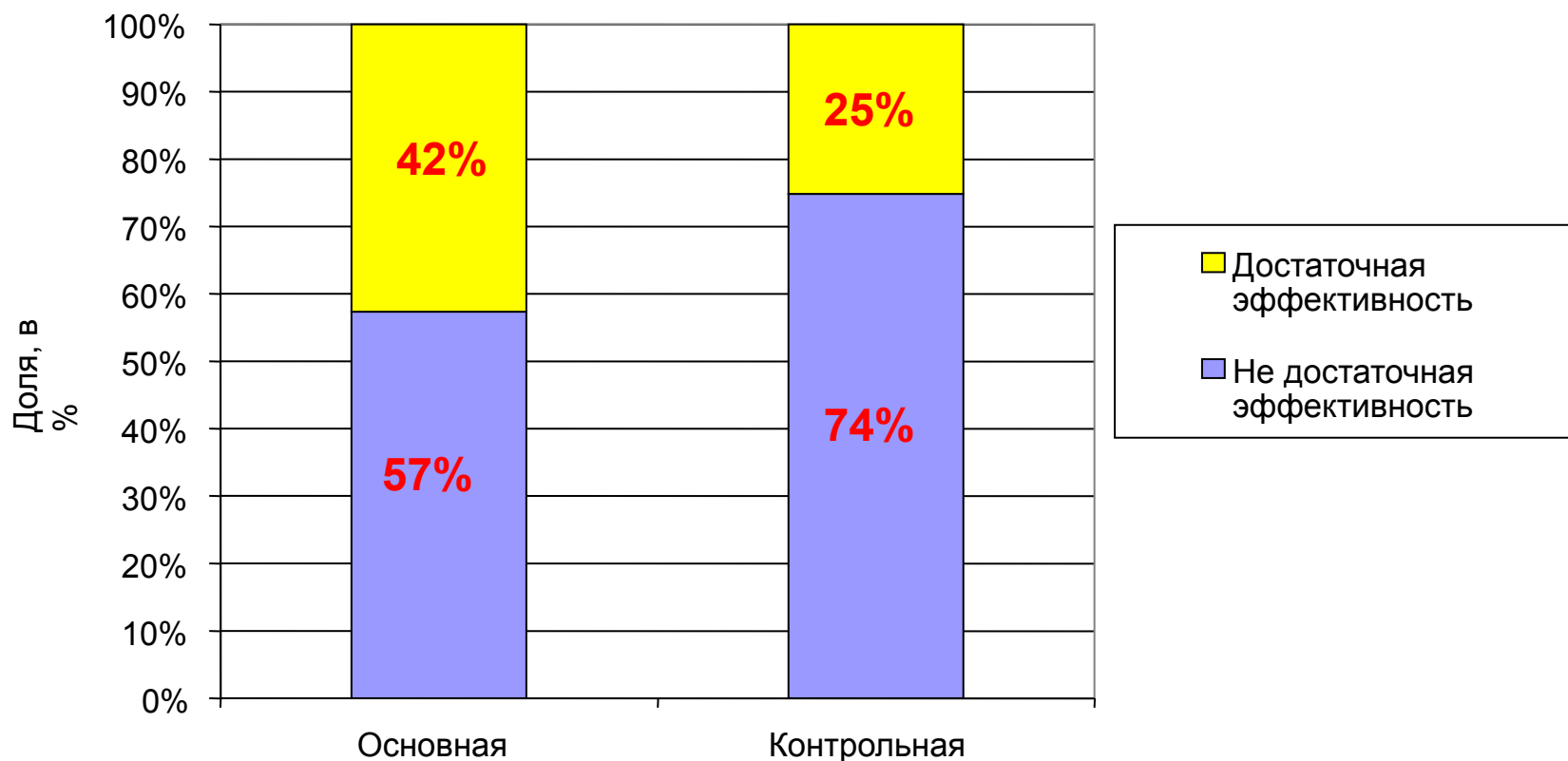
Средняя продолжительность выполняемой нагрузки в основной группе увеличилась на 1,87 мин. (на **27,48 %** по сравнению с исходным состоянием), в то время как в контрольной — на 0,85 мин. (на **17,48 %** по сравнению с исходным состоянием).

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**

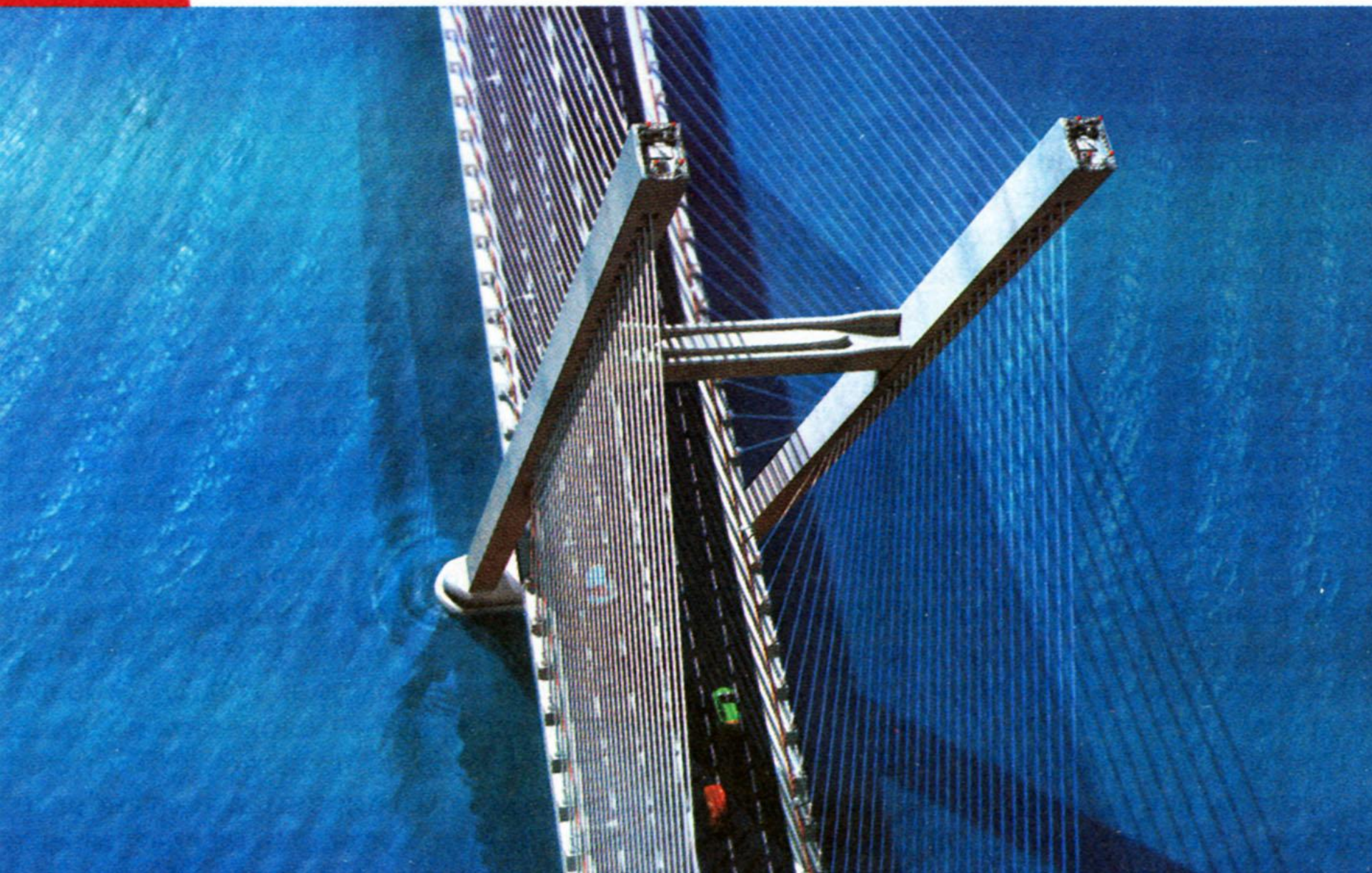
- 2. Эффективность лечения с использованием ТИОТРИАЗОЛИНА на 17,46 % выше, в сравнении с контрольной группой.**
- 3. ТИОТРИАЗОЛИН хорошо переносился. Побочные реакции и изменение лабораторных показателей на фоне приема препарата на протяжении 30 дней не были зарегистрированы. Врачи оценивали переносимость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