

Метаанализ эффективности и безопасности применения Тиотриазолина при стабильных формах ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое поражение миокарда вследствие уменьшения или прекращения поступления крови к сердечной мышце в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде [9]. Одним из основных клинических проявлений ИБС является стенокардия. У больных со стабильной стенокардией определяющим патогенетическим фактором, обуславливающим развитие клинической симптоматики и понижение качества жизни, является ишемия миокарда. В многоцентровых исследованиях показано, что по сравнению с общей популяцией у больных со стабильной стенокардией показатели качества жизни были достоверно ниже, что в значительной степени вызвано наличием клинических симптомов [15]. Следует отметить, что некоторые испытания демонстрируют влияние безболевого ишемии на повышение кардиальной смертности у пациентов со стабильной ИБС [14, 16].

Традиционная медикаментозная терапия ИБС на протяжении многих лет основывается на применении гемодинамически активных препаратов (блокаторов β-адренорецепторов, антагонистов кальция, нитратов и др.). Последние научные достижения позволили разработать новые подходы к лечению пациентов с ИБС и значительно повысить его клиническую эффективность. В терапии больных с кардиальной патологией все чаще отдаются предпочтение препаратам с доказанным метаболическим действием, которые нормализуют обменные процессы в миокарде, непосредственно связанные как с патогенезом ИБС, так и с сопутствующей гиперактивностью механизмов нейрогуморальной регуляции [1, 2, 11]. Данные препараты применяются в комплексной терапии со стандартными кардиотропными средствами, что позволяет повысить общую эффективность проводимого лечения. Особенностью этих препаратов является способность усиливать энергосберегающую и энергосинтезирующую функции клеток, не влияя на центральную гемодинамику, и таким образом защищать кардиомиоциты. Одним из таких лекарственных средств (ЛС) является Тиотриазолин® [1].

Материалы и методы Стратегия поиска

Для идентификации контролируемых клинических исследований осуществляли поиск по ключевым словам: «тиотриазолин», «стенокардия», «ишемическая болезнь сердца», «стабильная ИБС» в различных комбинациях. С этой целью использовались следующие электронные источники и базы данных: Embase, Medline, PubMed, US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency и каталоги Национальной научной медицинской библиотеки. Кроме того, производители ЛС Тиотриазолин® (ПАО «Киевмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм») предоставили отчеты о результатах клинических испытаний препарата при стабильных формах ИБС.

Критерии поиска

Критерии отбора публикаций включали: применение ЛС Тиотриазолин® (внутри и парентерально) у пациентов с разными формами стабильной ИБС (стабильная стенокардия), языки публикации – украинский, русский или английский, дизайн исследования – проспективное клиническое испытание у пациентов старше 18 лет с наличием контрольной группы.

К критериям исключения относили:

- отсутствие контрольной группы;
- применение ЛС в дозировках, превышающих рекомендуемые в инструкции к препарату;
- использование клинически незначимых критериев эффективности.

Отбор литературных источников

Проведен анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации подробно изучались на предмет соответствия критериям отбора необходимых исследований. Включение исследований в анализ согласовано со всеми авторами метаанализа (табл.).

Отобранные при первоначальном поиске публикации были проанализированы двумя представителями авторской группы независимо друг от друга. Все разногласия разрешались консенсусом.

Результаты и обсуждение

Поиск в открытых базах данных дал возможность идентифицировать 26 литературных источников. Производители ЛС Тиотриазолин® (ПАО «Киевмедпрепарат» и ПАО «Галичфарм») дополнительно предоставили 4 отчета о проведенных клинических исследованиях, результаты которых публиковались не в полном объеме; таким образом, было скринировано 32 литературных источника. В дальнейшем, после удаления дублирующих литературных источников, а также работ, не отвечающих критериям включения, в метаанализ

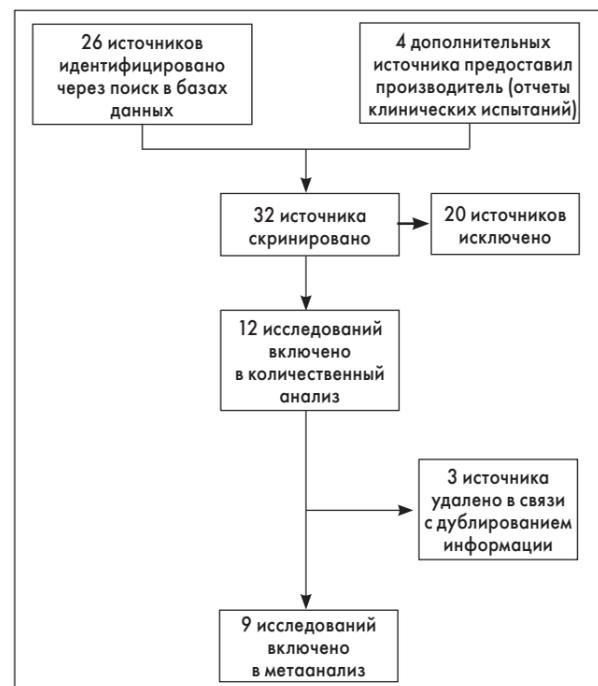


Рис. 1. Схема отбора клинических исследований в метаанализ эффективности применения ЛС Тиотриазолин® при стабильной ИБС

были включены результаты 9 исследований (рис. 1), общее количество оцениваемых пациентов составило 918 человек. Согласно анализируемым источникам Тиотриазолин® дополнительно к базовой терапии принимали 562 пациента. Анализируются результаты лечения взрослых пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 35 до 75 лет с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II-III ФК». Были изучены следующие параметры эффективности: изменение продолжительности физической нагрузки (мощности), оценивавшееся при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу Bruce, ВЭМ); динамика параметров суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ, изменение количества приступов стенокардии за неделю и количества принятых для купирования приступов стенокардии таблеток (доз) нитроглицерина.

Оценка изменения продолжительности физической нагрузки (мощности) при помощи тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ

В анализ изменения продолжительности физической нагрузки (мощности), оценивавшегося при помощи пробы

Таблица. Результаты исследований, включенных в метаанализ применения ЛС Тиотриазолин® при стабильной ИБС

Автор	Количество пациентов, n	Продолжительность курса приема исследуемого ЛС, дней	Доза	Параметры клинической эффективности
Визир В.А. и соавт., 2010 [1]	30	30	200 мг 3 р/сут внутрь	Число приступов стенокардии в неделю, количество эпизодов ишемии в сутки, общая длительность эпизодов ишемии
Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Дзяк Г.В. и др., 2011 [6; 13]*	292	30	200 мг 3 р/сут внутрь	Частота ангинозных приступов, продолжительность ангинозных приступов, количество таблеток нитроглицерина в сутки, увеличение продолжительности выполняемой нагрузки
Поливода С.Н., 2006 [10]	110	30	50 мг в/м 3 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Снижение частоты эпизодов ишемии миокарда за сутки, средней продолжительности ишемии миокарда, общей продолжительности ишемии миокарда, количество потребляемого нитроглицерина
Визир В.А., 1993 [3]	112	20	20 мг в/м 2 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Число приступов стенокардии, количество таблеток нитроглицерина, выраженность сердечной недостаточности
Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Красько Н.П. и др. 2007 [12]	67	31-36	50 мг в/м 2 р/сут, затем 100 мг перорально 3 р/сут	Частота и интенсивность ангинозных приступов, суточная потребность в таблетках нитроглицерина. Ударный объем, конечный диастолический объем, конечный систолический объем, фракция выброса, скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда. ВЭМ с начальной нагрузкой 25 Вт и дальнейшим увеличением ее на 25 Вт каждые 5 мин с последующим перерывом в 5 мин
Губарь Е.Н., Мрочек А.Г., 2008 [5]	23	21	60 мг/сут внутрь	Длительность суточной ишемии миокарда, длительность отдельных эпизодов ишемии, электрофизиологические характеристики миокарда
Лишневская В.Ю., Папуга М.С., Ельникова В.А., 2008 [7]	50	90	50 мг в/в 2 р/сут, затем 60 мг/сут внутрь	Тредмил-тест и суточное мониторирование ЭКГ: длительность ишемии за сутки, средняя длительность ишемии, количество желудочковых экстрасистол, количество суправентрикулярных экстрасистол
Ташук В.К., Маковийчук И.О., Турубарова-Леунова Н.А. и др., 2014 [11]	110	56	200 мг 3 р/сут внутрь	Велоэргометрия (ВЭМ) согласно протоколам R. Bruce (продолжительность нагрузки), потребление нитроглицерина
Нетяженко В.З., 2015 [8]	100	14	50 мг в/в 1 р/сут и 100 мг в/в 2 р/сут	Снижение частоты эпизодов ишемии миокарда в течение суток, продолжительность выполняемой нагрузки при тредмил-тесте по протоколу Bruce, количество потребляемого нитроглицерина

* Анализ результатов проводили на основании публикации и отчета о клинических исследованиях в связи с неполным изложением информации в опубликованных статьях.

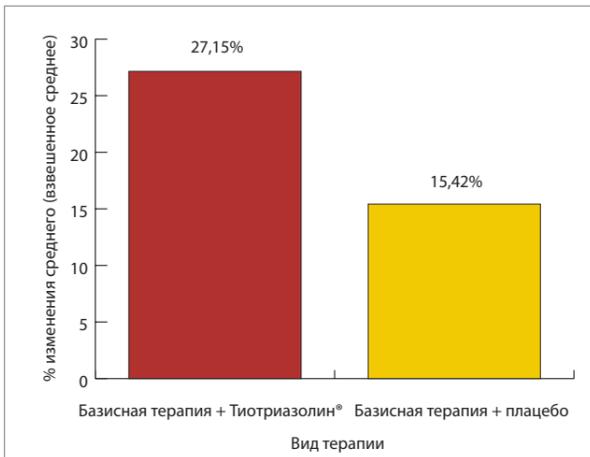


Рис. 2. Относительное увеличение продолжительности физической нагрузки по результатам тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ у пациентов, принимавших только базисную терапию, и участников, получавших стандартное лечение, дополненное ЛС Тиотриазолин®

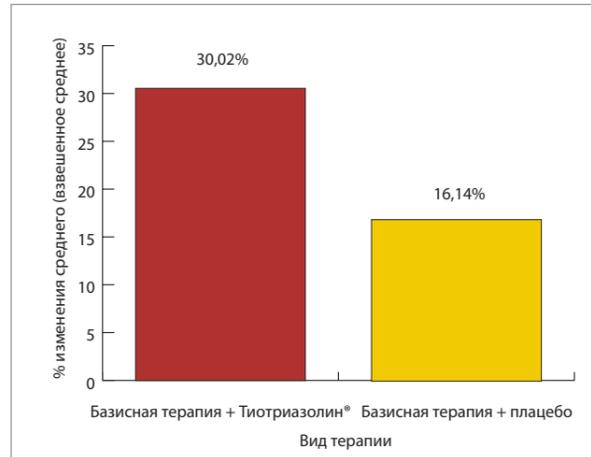


Рис. 3. Относительное уменьшение количества эпизодов ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию

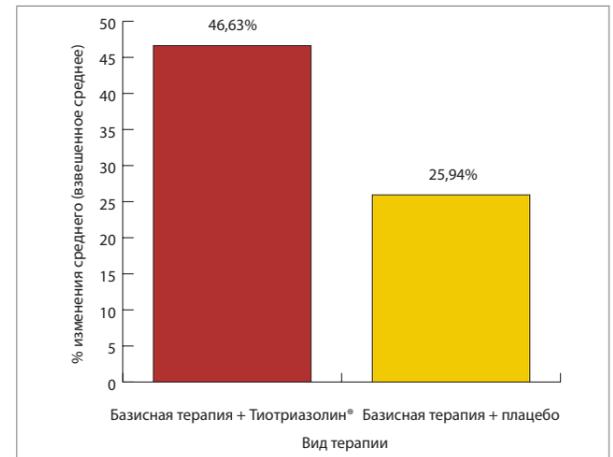


Рис. 4. Относительное уменьшение общей длительности эпизодов ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию

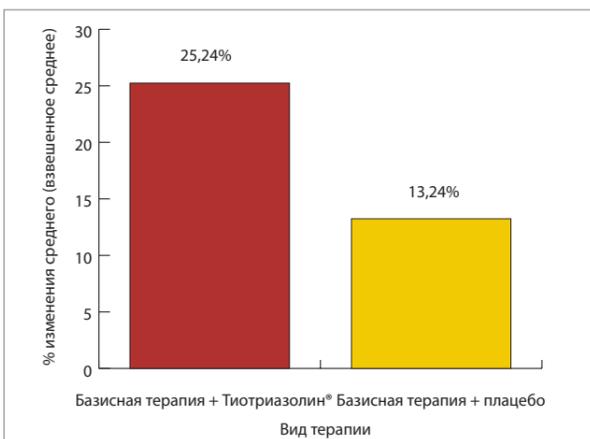


Рис. 5. Относительное уменьшение средней длительности эпизода ишемии за сутки по данным суточного мониторинга ЭКГ у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию

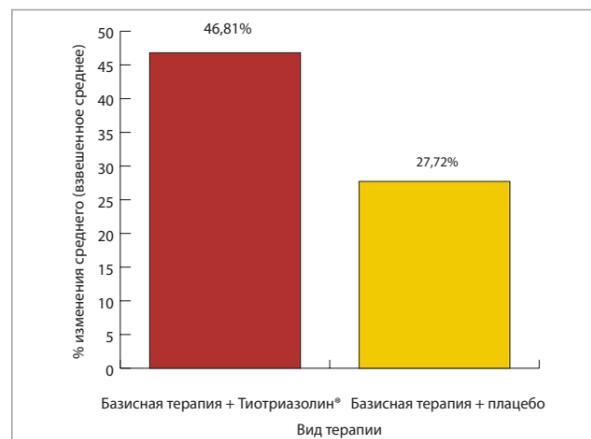


Рис. 6. Относительное снижение количества приступов стенокардии у пациентов, принимавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, получавших только базисную терапию

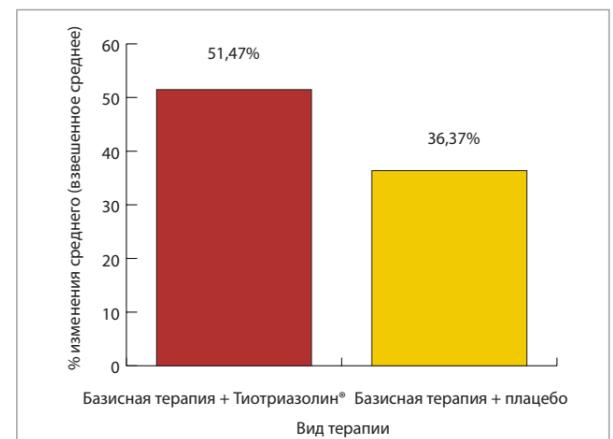


Рис. 7. Относительное снижение количества принятых в течение недели таблеток нитроглицерина у пациентов, получавших Тиотриазолин® дополнительно к базисной терапии, и больных, находившихся на базисной терапии

с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу Bruce, ВЭМ), были включены 355 пациентов, принимавших дополнительно к базисной терапии Тиотриазолин®, и 287 больных, проходивших курс лечения только базисной терапией. Информация была получена из 6 литературных источников [5, 7, 8, 11-13].

Относительная оценка изменения продолжительности физической нагрузки (мощности), определявшегося при помощи пробы с физической нагрузкой, вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, в которых данные параметры присутствовали, представлена в виде среднего арифметического взвешенного, вычисленного по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Согласно выполненным расчетам продолжительность физической нагрузки (мощности), оцененная при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест, ВЭМ), в результате курсового приема ЛС Тиотриазолин® увеличилась на 27,15 vs 15,42% в группе пациентов, принимавших только базисную терапию (рис. 2). Различия между группами были статистически значимы для всех исследований.

Это позволяет сделать вывод, что в группе курсового приема ЛС Тиотриазолин® увеличение продолжительности физической нагрузки (мощности), оцененное при помощи тредмил-теста или ВЭМ, было более выраженным, чем в группе использования только базисной терапии.

Оценка эффективности по параметрам суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ

При суточном мониторинге ЭКГ регистрировались следующие показатели:

- количество эпизодов ишемии за сут;
- общая длительность эпизодов ишемии за сутки (мин);
- средняя длительность эпизода ишемии за сутки (мин).

Относительная оценка изменения анализируемых показателей суточного мониторинга ЭКГ вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, где эти параметры присутствовали, дана в виде среднего арифметического взвешенного, вычисленного по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

Согласно выполненным расчетам были получены следующие результаты:

– среднее количество эпизодов ишемии за сутки снизилось на 30,02% в основной группе (n=241) и на 16,14% в контрольной группе (n=191), что представлено на рис. 3; 3 литературных источника [10, 11, 13];

– общая длительность ишемии за сутки сократилась на 46,63 и 25,94% в основной (n=282) и контрольной группе (n=223) соответственно (рис. 4); 5 литературных источников [4, 5, 7, 10, 13];

– средняя длительность эпизода ишемии за сутки уменьшилась на 25,24 и 13,24% в основной (n=266) и контрольной группе (n=216) соответственно (рис. 5); 4 литературных источника [4, 7, 10, 13].

Различия между группами были статистически значимыми во всех исследованиях для всех анализируемых параметров.

Анализ изменения числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю

В анализ были включены результаты оценки состояния 372 пациентов, которые дополнительно к базисной терапии принимали Тиотриазолин®, и 270 больных, получавших только базисную терапию. Информация была получена из 5 литературных источников [4, 8, 10, 11, 13].

Относительная оценка изменения числа приступов стенокардии за неделю и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю вычислялась по формуле:

$$X = \frac{T_{\text{до лечения}} - T_{\text{после лечения}}}{T_{\text{до лечения}}} \times 100\%$$

Обобщенная оценка относительного изменения анализируемых параметров по публикациям, где эти параметры присутствовали, дана в виде арифметического среднего взвешенного, вычисляемого по формуле:

$$\bar{x}_{\text{взвешенное}} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$$

где w_i – весовой коэффициент (количество пациентов) для x_i , которое является средним арифметическим для исследуемого количества пациентов.

Число приступов стенокардии на фоне приема ЛС Тиотриазолин® уменьшилось на 46,81%, а количество принятых таблеток (или доз) нитроглицерина для купирования этих приступов – на 51,47% (для сравнения: у пациентов из группы базисного лечения – на 27,72 и 36,37% соответственно), различия статистически достоверны (рис. 6, 7).

Профиль переносимости

В рамках 9 исследований с участием 562 пациентов, получавших Тиотриазолин®, не было зарегистрировано побочных реакций/нежелательных явлений, связанных с приемом данного препарата.

По данным пострегистрационного надзора, за период с 22 января 2007 г. по 2 февраля 2011 г. при применении Тиотриазолина в таблетированной форме частота побочных реакций (ЧПР) составила 0,0027%. Соответствующий показатель при использовании данного ЛС в форме инъекций за период с 4 мая 2009 г. по 15 января 2014 г. равнялся всего 0,0011%. ЧПР при применении ЛС Тиотриазолин® классифицируется ВОЗ как «очень редкая».

На основании результатов испытаний с участием 642 пациентов со стабильной стенокардией можно сделать ряд выводов.

1. Уменьшение числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

2. Увеличение продолжительности физической нагрузки (мощности) по результатам тредмил-теста по протоколу Bruce и ВЭМ у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

Анализ исследований с участием 505 пациентов со стабильной стенокардией показал, что уменьшение количества эпизодов ишемии за сутки, общей длительности эпизодов ишемии в течение суток и средней длительности эпизода ишемии у пациентов, принимавших Тиотриазолин®, было более выраженным, чем у больных, получавших только базисную терапию (различия между группами статистически достоверны во всех анализируемых исследованиях).

Реальная ЧПР при применении ЛС Тиотриазолин® не превышает 0,0027%, что классифицируется ВОЗ как «очень редкая».

Список литературы находится в редакции.