

Ю.Н. Сиренко, д.м.н., профессор, заведующий отделом симптоматических гипертензий, А.Д. Радченко, к.м.н., К.В. Михеева, О.Л. Рековец, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины; П.Н. Бабич, «Государственный экспертный центр» МЗ Украины, г. Киев

Сравнительная эффективность Тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация ее терапии остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и кардиологии в частности. Высокая значимость данной проблемы обусловлена тяжелыми осложнениями ИБС: инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых остается высокой даже на фоне внедрения современных принципов медикаментозной терапии. В связи с этим продолжается поиск способов улучшения эффективности лечения ИБС, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в миокарде.

Целесообразность и эффективность метаболической терапии при ИБС остаются предметом дискуссий. Антиишемический и антиангинальный эффекты некоторых метаболических препаратов (триметазидина, ранолазина) доказаны в многоцентровых исследованиях, однако нет убедительных данных о положительном влиянии на прогноз заболевания, что ограничивает использование этих препаратов только в качестве дополнительной к стандартной терапии. В настоящее время положительный опыт применения указанных метаболических средств в лечении ИБС зафиксирован в положениях рекомендаций Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов по лечению стабильной стенокардии.

В то же время в нашей стране часто используются метаболические препараты, не вошедшие в указанные рекомендации, например мельдоний. Мельдоний (триметилгидразиния пропионат) – аналог γ -бутиробетанина, который подавляет γ -бутиробетанингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацетилкарнитина ацетилкоэнзима А. В условиях ишемии препарат восстанавливает баланс процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Механизм действия препарата обуславливает его клинические эффекты: антиангинальный, противоишемический, кардиотонический.

Другим метаболическим препаратом, применяемым в нашей стране, является новый отечественный препарат Тиотриазолин. Механизм его действия обуславливает противоишемический, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты. Считают, что препарат усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного запаса АТФ. Тиотриазолин активирует антиоксидантную систему, замедляет процессы перекисного окисления липидов в ишемизированном миокарде, уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предупреждает прогрессирующее подавление сократительной функции сердца, стабилизирует и уменьшает соответственно зону ишемии и некроза миокарда, а также способствует улучшению реологических свойств крови и активирует фибринолитическую систему. На сегодняшний день данные об эффективности его использования у больных ИБС ограничены небольшими клиническими исследованиями или же опытом отдельных клиник.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин (раствор для инъекций производства АО «Галичфарм» и таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат») по сравнению с лекарственным средством мельдоний (Милдронат) – раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс» – у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Материал и методы

В проспективное открытое сравнительное рандомизированное с двумя параллельными группами исследование IV фазы включили 80 пациентов, находившихся на лечении в ННЦ

«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (далее – Институт) с диагнозом «ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III ФК», получавших базисную терапию ИБС. В основной группе (40 больных) был назначен Тиотриазолин (раствор для инъекций и таблетки), в группе контроля (40 пациентов) – мельдоний (Милдронат, раствор для инъекций и капсулы) по схемам, приведенным ниже. Разделение пациентов на группы осуществлялось на основании метода простой рандомизации с использованием запечатанных конвертов. Распределение больных в группы лечения производилось на основании таблицы, сформированной на основе случайных чисел, полученных при помощи программы генерации случайных чисел. После включения пациента в испытание исследователь вскрывал конверт, соответствующий номеру включенного участника, записывал в журнал рандомизации информацию, идентифицирующую испытуемого, и назначал пациенту лечение, указанное в конверте.

Критерии включения в исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет с верифицированной ИБС (наличие на ангиограммах гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, ранее перенесенный инфаркт миокарда, положительные результаты парного нагрузочного теста (велозерометрии) – горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм продолжительностью не менее 0,08 с от точки J или элевация сегмента ST на ≥ 1 мм);
- наличие стенокардии напряжения, которая соответствовала II-III функциональному классу, в конце периода базисной терапии;

- пациенты, получавшие стабильную терапию для лечения стенокардии в течение не менее 30 дней до включения в исследование или ранее ее не получавшие; при этом схема лечения или их состояние оставалось стабильным в течение всего периода участия в исследовании;

- для женщин репродуктивного возраста – исключение беременности, а также использование надежных противозачаточных средств в ходе исследования;

- подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Для обследования пациентов использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы. Объективное обследование включало опрос, осмотр, пальпацию, перкуссию живота, аускультацию сердца и легких. Учет количества приступов стенокардии в сутки и количества потребляемых таблеток нитроглицерина производился исследователем на основании дневника пациента. Измерение уровня артериального давления (АД) проводили в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра, определяли среднее значение из 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли между 1 и 2 измерением АД. Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое в 12 отведениях в положении лежа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по стандартной методике проводили с дальнейшим анализом количества эпизодов ишемии за сутки, суммарной продолжительности эпизодов ишемии за сутки.

Велозерометрию проводили по протоколу R. Bruce с постепенным увеличением нагрузки (через каждые 3 мин). Лабораторные

исследования по стандартным методикам проводили в клинической и биохимической лаборатории Института.

Если пациенты на этапе скрининга (визит 1) ранее не получали антиангинальную терапию, им назначали базисную терапию ИБС: β -адреноблокаторы, антиагреганты, статины и нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии. Через 30 дней лечения пациенты проходили обследование (визит 2), после чего их с помощью метода простой рандомизации распределяли в основную или контрольную группу. Если пациенты ранее получали антиангинальную терапию, то их распределяли в основную или контрольную группу сразу после скрининга (визит 1) и обследования.

Участники основной группы на фоне базисной терапии получали исследуемый препарат Тиотриазолин по схеме: по 4 мл 2,5% раствора для инъекций 2 р/сут внутримышечно в течение 10 дней, затем перорально по 2 таблетки по 100 мг 3 р/сут на протяжении 20 дней; пациенты контрольной группы на фоне базисной терапии принимали мельдоний (препарат Милдронат)

Категория	Описание категории
Хорошая	При объективном осмотре в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения; данные лабораторного обследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы; пациент не отмечает проявления побочных реакций
Удовлетворительная	При объективном осмотре в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования незначительно отклоняются от пределов нормы, и/или наблюдаются незначительные побочные реакции, не требующие отмены лекарственного средства
Неудовлетворительная	При объективном осмотре в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены лекарственного средства и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость дополнительного обследования, и/или имеет место нежелательная побочная реакция, оказывающая значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующая отмены лекарственного средства и применения дополнительных медицинских мероприятий

по схеме: по 5 мл 10% раствора для инъекций 2 р/сут внутримышечно на протяжении 10 дней, затем перорально по 2 капсулы по 250 мг 1 р/сут на протяжении 20 дней. Общая продолжительность лечения составляла 30 дней.

Больным, ранее не получавшим антиангинальную терапию, назначали антиангинальные лекарственные средства в сроки 30 дней до включения в период лечения исследуемыми лекарственными средствами.

Предусмотренное протоколом исследования предварительное обследование проводилось после подписания испытуемым формы информированного согласия.

Критерии оценки эффективности

Первичный:

- увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста – ВЭМ по протоколу R. Bruce – к окончанию курса лечения.

Вторичные:

- увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста к окончанию курса лечения на 1 мин;

- увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении



Ю.Н. Сиренко

нагрузочного теста к окончанию курса лечения на 2 мин;

- уменьшение количества эпизодов стенокардии за неделю к окончанию курса лечения;

- снижение количества эпизодов стенокардии за неделю на 50% к окончанию курса лечения;

- уменьшение количества потребляемых таблеток нитроглицерина за неделю к окончанию курса лечения;

- сокращение количества потребляемых таблеток нитроглицерина на 50% к окончанию курса лечения;

- уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру к окончанию курса лечения;

- снижение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру к окончанию курса лечения;

- уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на 50% к окончанию курса лечения.

Общая переносимость лекарственных средств оценивалась исследователем по категориальной шкале, приведенной в таблице 1.

При выполнении сравнений уровень значимости был взят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распределения применялся критерий Шапиро-Уилка при уровне значимости 0,01.

Исследование проводилось при спонсорской поддержке корпорации «Артериум».

Результаты

Клиническая характеристика групп

Всего в исследование было включено 80 больных (41 мужчина и 39 женщин) с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II-III ФК. Случаев досрочного выбывания пациентов из исследования не отмечено.

Участники обеих групп отвечали критериям включения в исследование, по большинству статистических и клинических показателей группы не различались. Однако следует отметить, что пациенты в группе Тиотриазолина были почти на 4 года старше, длительность ИБС у них была на 2,5 года больше, имелась тенденция к большему числу осложнений (4 перенесенных инфаркта миокарда, 1 процедура реваскуляризации).

Антиангинальная эффективность терапии

По данным дневников пациента, оба препарата обладали достаточной антиангинальной активностью: на фоне терапии в обеих группах статистически и клинически значимо снижалась частота приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю.

Продолжение на стр. 4.

Сравнительная эффективность Тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования

Продолжение. Начало на стр. 3.

В основной группе число приступов и число принятых таблеток нитроглицерина продолжали прогрессивно снижаться начиная со 2-й недели, достигая максимума в конце исследования: -53 и -65% соответственно (табл. 2). В то же время в контрольной группе максимальное снижение количества приступов и принятых таблеток наблюдалось на 3-й неделе лечения, причем эффект несколько снижался к 4-й неделе. Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически более значимым по сравнению с контрольной на 2-й ($p=0,038$) и 4-й неделе наблюдения ($p=0,014$). Снижение потребления таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе было статистически более значимым по сравнению с таковым в контрольной на 4-й неделе наблюдения ($p=0,012$).

Результаты анализа эффективности лечения по снижению на 50% количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю методами описательной статистики (частота и доля в %) а также сравнение групп приведены в таблице 3.

В группе лечения Тиотриазолином к концу терапии на 30% чаще ($p=0,013$) наблюдалось уменьшение на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Эти данные представлены на рисунке 1. В основной группе доля пациентов, у которых произошло снижение на 50% числа приступов стенокардии за неделю, была большей, чем в контрольной. При увеличении размера выборки эти различия могли бы стать статистически значимыми.

Оценка эффективности лечения по переносимости физической нагрузки

Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки в группах представлена на рисунке 2.

В ходе исследования мы проанализировали степень изменения продолжительности физической нагрузки при ВЭМ-тесте в сравниваемых группах. Результаты анализа данных показателей приведены в таблице 4. Как видно из таблицы, доля пациентов, у которых произошло увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 и на 2 мин при ВЭМ-тесте, была большей в основной группе по сравнению с контрольной.

Оценка эффективности лечения по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру

Динамика изученных параметров суточного мониторинга ЭКГ в сравниваемых группах больных представлена в таблице 5. В основной группе наблюдалось статистически значимое снижение на 69% общего количества эпизодов ишемии в сутки и на 21% суммарной продолжительности эпизодов ишемии. В группе контроля динамика указанных показателей также была положительной, но статистически незначимой.

Анализ переносимости и безопасности лечения

В ходе исследования нами не было отмечено побочных эффектов ни одного из препаратов. Таким образом, коррекции дозы или отмены препарата не требовалось.

Обсуждение

Клинические исследования мельдония были посвящены преимущественно оценке его противоишемического действия при стабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда. У большинства больных, получавших препарат в суточной дозе 0,5-1,0 г в течение 1-3 нед, наблюдались как уменьшение числа приступов стенокардии в сутки, так и увеличение толерантности к физической нагрузке, выразившееся в увеличении общей продолжительности ВЭМ-пробы до развития приступа ангинозных болей, достижении более высокого уровня мощности нагрузки и возрастании величины анаэробного порога. Полученные в настоящем исследовании результаты эффективности мельдония подтверждают приведенные данные литературы.

Таблица 2. Результаты оценки относительного изменения количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах на основании средних значений

Показатель	Визит (неделя)	Группы	
		основная	контрольная
Количество приступов стенокардии за неделю	Неделя 2	-32,81%	0,00%
	Неделя 3	-25,00%	-19,30%
	Неделя 4	-53,13%	-17,54%
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю	Неделя 2	-45,61%	2,33%
	Неделя 3	-45,61%	-34,88%
	Неделя 4	-64,91%	-13,95%

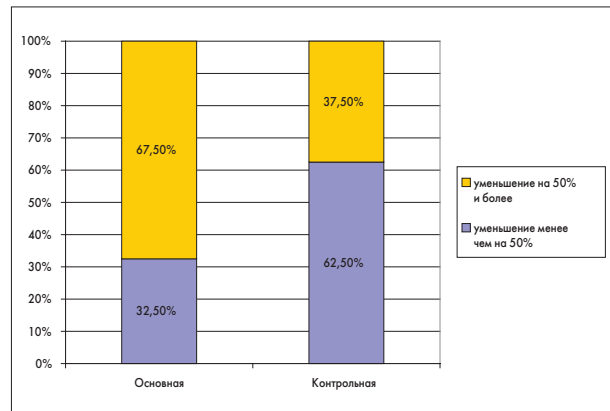


Рис. 1. Частота снижения на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в сравниваемых группах

Таблица 3. Частота снижения на 50% числа приступов стенокардии за неделю и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах сравнения

Показатель	Категория	Основная		Контрольная		P
		n	%	n	%	
Снижение числа приступов стенокардии за неделю	Менее чем на 50%	16	40	24	60	0,118
	На 50% и более	24	60	16	40	
	Всего	40	100	40	100	
Снижение количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю	Менее чем на 50%	13	32,5	25	62,5	0,013
	На 50% и более	27	67,5	15	37,5	
	Всего	40	100	40	100	

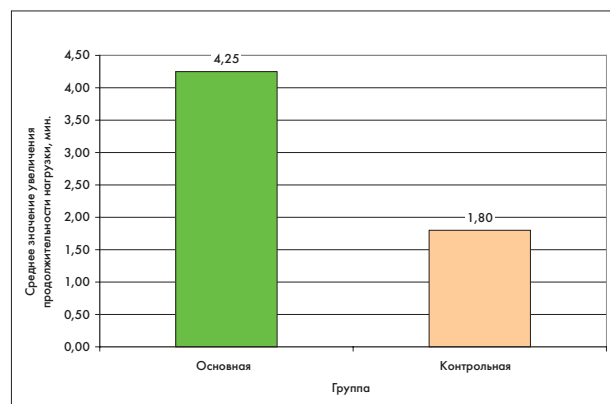


Рис. 2. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки при ВЭМ-тесте

Таблица 4. Результаты анализа увеличения продолжительности нагрузки на 1 и 2 мин при проведении ВЭМ-теста

Показатель	Категория	Основная		Контрольная		P
		n	%	n	%	
Увеличение продолжительности нагрузки на 1 мин	<1 мин	12	30	18	45	0,248
	≥1 мин	28	70	22	55	
	Всего	40	100	40	100	
Увеличение продолжительности нагрузки на 2 мин	<2 мин	14	35	20	50	0,258
	≥2 мин	26	65	20	50	
	Всего	40	100	40	100	

Таблица 5. Динамика показателей холтеровского мониторинга в сравниваемых группах (M±s)

Показатель	Основная			Контрольная		
	исходно	на фоне лечения	динамика	исходно	на фоне лечения	динамика
Общее количество эпизодов ишемии миокарда в сутки	10,95±29,37	3,42±5,94*	-7,53	3,75±9,63	2,48±3,63	-1,28
Суммарная продолжительность эпизодов ишемии в сутки (мин)	109,70±143,57	86,18±215,01*	-23,53	48,75±108,30	27,35±61,62	-21,40

*Различия до и после лечения статистически значимы; $p=0,05$

состоянием было более значимым в группе Тиотриазолина.

Отличие настоящего исследования от упомянутых выше результатов является то, что в группе контроля применяли не плацебо, а другой активный метаболический препарат: полученные данные напрямую сравнивались с эффективностью мельдония. Частота приступов стенокардии, а также количество и длительность приступов ишемии при суточном мониторинге ЭКГ на фоне терапии Тиотриазолином уменьшались в большей степени, чем при применении другого активного метаболического лечения.

Выводы

1. В результате исследования была доказана превышающая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин, по сравнению с терапией, включающей мельдоний, по определенным настоящим протоколом схемам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста – ВЭМ по протоколу R. Bruce. Так, увеличение продолжительности нагрузки в основной группе было достоверно большим 2,45 мин ($p=0,031$), чем в контрольной группе.

2. Выявлено статистически значимое ($p<0,001$) снижение показателей суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (общее количество эпизодов ишемии миокарда в сутки и суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда в сутки) в основной группе (Тиотриазолин), в то время как изменение данных показателей в контрольной группе (мельдоний) было статистически незначимым.

3. Выявлены статистически достоверные различия результатов холтеровского мониторинга ЭКГ (общее количество эпизодов ишемии миокарда и суммарная продолжительность эпизодов в сутки) между группами в пользу терапии Тиотриазолином ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно).

4. В основной группе (Тиотриазолин) было выявлено статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина на 2, 3-й и 4-й неделе по сравнению с данными за 1-ю неделю, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

5. В контрольной группе (мельдоний) выявлено статистически значимое снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за 3-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Изменение количества принятых таблеток нитроглицерина за 2-ю и 4-ю недели по сравнению с 1-й неделей статистически незначимо. Также статистически незначимо изменение количества приступов стенокардии за 2, 3-ю и 4-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Все это свидетельствует о недостаточно эффективном влиянии терапии, включающей мельдоний, на анализируемые показатели.

6. Снижение количества приступов стенокардии в неделю в основной группе (Тиотриазолин) было достоверно большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на 2-й ($p=0,038$) и 4-й неделе терапии ($p=0,014$).

7. Снижение потребления таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе (Тиотриазолин) было достоверно большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на 4-й неделе лечения ($p=0,012$).

8. Доля пациентов, у которых произошло снижение количества потребляемых таблеток нитроглицерина за неделю, в основной группе (Тиотриазолин) статистически значимо выше ($p=0,013$), чем в контрольной группе (мельдоний). Так, в основной группе доля таких пациентов составила 67,5% (95% ДИ: 52,02-79,92%), а в контрольной – 37,5% (95% ДИ: 24,22-52,97%).

9. Исследуемые препараты не оказывали отрицательного влияния на изменение витальных показателей (ЧСС и АД), а также на изменение лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи. Побочных реакций/побочных явлений при проведении данного исследования зарегистрировано не было.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.