

Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II—III функционального класса

¹Д.В. КАДИН, ¹Б.А. ЧУМАК, ²А.Е. ФИЛИППОВ, ¹С.Б. ШУСТОВ

¹ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет

Контактная информация: Кадин Д.В. E-mail:cardioclinalist.ru

В Международном сравнительном многоцентровом рандомизированном исследовании оценивали антиангинальную противоишемическую эффективность и безопасность триметазидина (60 мг/сут) и тиотриазолина (600 мг/сут) у симптоматических больных с хронической ишемической болезнью сердца, получающих терапию препаратами первого класса. В исследовании оценивалась эффективность обоих препаратов по второстепенным критериям: увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении велоэргометрии; количеству приступов стенокардии и количеству потребляемых таблеток нитроглицерина. Оба препарата показали клиническую эффективность, равную для всех первичных и вторичных конечных точек.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, триметазидин, тиотриазолин, клиническая эффективность.

Thiotriazoline in the Treatment of Stable Angina Pectoris of II—III Functional Class

¹D.V. KADIN, ¹B.A. CHUMAK, ²A.E. FILIPPOV, ¹S.B. SHUSTOV

¹S.M. Kirov St. Petersburg Military medical academy, St. Petersburg, Russia; ²St.Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Contact information: Kadin D.V. E-mail:cardioclinalist.ru

Summary. Trimetazidine is a metabolic agent of proven efficacy in improving myocardial ischemia and angina. A comparative international multicenter randomized trial, assessed anti-anginal anti ischemic efficacy and safety of Trimetazidine (60 mg/d) and Thiotriazoline (600 mg/d) in symptomatic patients with chronic ischemic heart disease receiving the first line therapy. The study assessed the efficacy of the two drugs on total exercise duration, time to 1-mm ST segment depression, the number of angina attacks and nitroglycerin tablets consumed amount. Both drugs have demonstrated clinical efficacy equal for all primary and secondary endpoints.

Key words: coronary heart disease; stable angina; trimetazidine; thiotriazoline; clinical efficacy.

Несмотря на быстрое развитие коронарной реваскуляризации (чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование) и стандартную антиангинальную терапию, многие больные ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжают испытывать симптомы стенокардии и отмечать признаки прогрессирования заболевания. Сохраняющаяся ишемия и боли в сердце не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов. Ввиду того что ишемия представляет собой несоответствие между обеспечением и потребностью миокарда в кислороде, назначение фармакологического лечения может быть направлено на увеличение доставки кислорода и снижение потребности в нем. β -Адреноблокаторы снижают потребность миокарда в кислороде путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократительной способности миокарда и снижения артериального давления. Блокаторы кальциевых каналов способствуют снабжению миокарда кислородом посредством снижения резистентности коронарных сосудов и уменьшения общего периферического сопротивления (постнагрузки). Нитраты снижают потребность миокарда в кислороде, оказывая сосудорасширяющее действие в системных и коронарных сосудах. Нитраты работают преимущественно в венозном русле, снижая преднагрузку и напряжение стенки миокарда. Ивабрадин специфически ингибирует ток I_f в синоатриальном узле, что приводит к снижению ЧСС [1].

© Коллектив авторов, 2015

© Кардиология, 2015

Kardiologiya 2015; 8: 26—29

Таким образом, антиангинальное действие классически используемых лекарственных средств, направленных на уменьшение симптомов стенокардии, реализуется через влияние на параметры системной гемодинамики.

Антиангинальные препараты метаболического действия решают основной патогенетический конфликт — несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, без влияния на системное артериальное давление и ЧСС. Это существенно расширяет возможности лечения пациентов, особенно тех, у которых не достигнут адекватный контроль симптомов стенокардии, либо отмечена непереносимость, или имеются противопоказания к использованию базисной терапии первой линии. В то же время этот класс препаратов чрезвычайно неоднороден [2]. К ним относят регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты (глюкозо-калий-инсулиновая смесь), ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы (пергексиллин; этомоксир; оксфеницин; аминокарнитин), ингибиторы β -окисления жирных кислот (триметазидин) и медленного натриевого тока (ранолазин), стимуляторы пируватдегидрогеназы (дихлорацетат; левокарнитин) и препараты с прочими механизмами действия (кокарбоксилаза; инозин; фосфокреатин; мельдоний и др.).

Наиболее изученными, имеющими достаточную доказательную базу, являются ранолазин [3, 4] и триметазидин [5, 6]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС (версия 2013 г.) они отнесены к классу II-a и II-b, соответственно, с уровнем доказательности «B» [7]. Доказательная база в отношении других кардиопротекторов либо недостаточна (левокарнитин, милдронат), либо отсутствует (рибоксин, кокарбоксилаза, фосфокреатин, янтарная

кислота), либо ряд побочных эффектов, связанный с их использованием (этоксир, оксфеницин, пергексиллин), является естественным препятствием к их широкому применению в клинической практике. Поэтому говорить о противоишемическом действии кардиопротекторов как класс-специфическом эффекте преждевременно. Количество препаратов с доказанным положительным влиянием на метаболизм миокарда в условиях ишемии ограничено.

Тиотриазолин — производное 1,2,4-триазола, препарат с широким спектром фармакологической активности. В условиях эксперимента он повышает компенсаторную активность анаэробного гликолиза и стабилизирует процессы окислительного метаболизма в цикле трикарбоновых кислот, активирует эндогенную антиоксидантную систему и тормозит процессы свободнорадикального окисления. Под действием препарата редуцируется содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида [8].

В ряде клинических исследований получены убедительные данные об эффективности препарата тиотриазолин в составе комплексной терапии стабильной стенокардии II—III функционального класса (ФК) [9—11]. Во всех исследованиях отмечены уменьшение частоты и выраженности болевых приступов, снижение потребности в нитроглицерине, повышение толерантности к физической нагрузке (ФН). Сравнительных исследований, направленных на сопоставление клинической эффективности тиотриазолина и триметазидина в комплексной терапии стабильной ИБС ранее не проводилось, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования — доказать эффективность препарата тиотриазолин, таблетки по 100 мг (корпорация «Артериум»), назначаемого внутрь в суточной дозе 600 мг, которая не уступает эффективности препарата триметазидин-ратиофарм, таблетки, покрытые оболочкой по 20 мг («Меркле ГмбХ»), назначаемого внутрь в суточной дозе 60 мг при курсовом применении в составе комплексной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II—III ФК.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2012—2014 гг. на базе 5 клинических центров России и Украины. В исследование включены 112 пациентов обоего пола в возрасте от 40 до 70 лет, с верифицированной ИБС (наличием в анамнезе инфаркта миокарда, или хирургического вмешательства по реваскуляризации миокарда, или данными ангиографии или сцинтиграфии или положительными результатами пробы с ФН (велозергометрии — ВЭМ, или тредмил-теста), из которых 110 пациентов завершили исследование. Критериями включения в исследование служили также положительные результаты ВЭМ-пробы — горизонтальная, либо косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более относительно изоэлектрической оси на протяжении не менее 0,08 с после точки j, отрицательный результат теста на наличие беременности для женщин репродуктивного возраста.

В исследование не включались пациенты с инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, перенесенными в предшествующие 6 мес, нестабильной стенокардией, наличием показаний к хирургическому лечению ИБС, с выраженными нарушениями сердечного ритма

и проводимости. К критериям исключения отнесены также беременность и период лактации, непереносимость или повышенная индивидуальная чувствительность к исследуемому препарату, применение средств, влияющих на метаболизм миокарда (мексикор, милдронат, мельдоний, левокарнитин, кокарбоксилаза, инозин, АТФ, L-аргинин, рибоксин, кварцетин, кардонат, неотон и др.) в течение 1-го месяца до включения в исследование, любое хирургическое или медицинское состояние, которое могло бы существенно повлиять на абсорбцию, распределение или выделение препаратов.

Исследование состояло из периода стандартной терапии 4 нед и периода комплексной терапии 8 нед. В ходе исследования каждым пациентом было выполнено 5 визитов: скрининга (V1), назначения стандартной терапии (1-й день, V2), рандомизации и назначения комплексной терапии (4-я неделя \pm 3 дня, V3), промежуточной оценки переносимости (8-я неделя \pm 3 дня, V4), заключительного визита (12-я неделя \pm 3 дня, V5).

Стандартная терапия стабильной стенокардии напряжения ФК II—III (1—12-я неделя исследования) включала комплексное лечение β -адреноблокаторами и/или блокаторами медленных кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, статинами и антиагрегантными средствами.

Через 4 нед стандартной терапии по поводу стабильной стенокардии напряжения ФК II—III больные были рандомизированы на 2 группы — основную и контрольную в соотношении 1:1. С 5-й по 12-ю недели исследования пациенты основной группы принимали тиотриазолин 100 мг, по 200 мг 3 раза в день, а пациенты контрольной — триметазидин-ратиофарм по 20 мг 3 раза в день. При необходимости пациенты имели возможность принимать сублингвально нитроглицерин.

Обе группы (основная и контрольная) были однородны по возрасту, полу и «большим» сосудистым факторам риска. По продолжительности ФН во время визитов V1 (момент включения в исследование) и V3 (начало терапии), количеству приступов стенокардии и количеству принятых таблеток нитроглицерина значимых различий также получено не было.

Объем исследований включал общеклиническое обследование, общие анализы крови, мочи, общепринятые биохимические анализы, электрокардиографию, ВЭМ (V1, V3, V5), регистрацию возможных побочных явлений с последующей оценкой эффективности и переносимости терапии.

Главным критерием эффективности являлось увеличение продолжительности ФН при проведении нагрузочного теста по протоколу R. Bruce к окончанию курса лечения у пациентов основной и контрольной групп.

К второстепенным критериям эффективности относились следующие:

- увеличение продолжительности ФН при проведении ВЭМ-пробы к окончанию курса лечения на 1 мин и более;
- уменьшение количества приступов стенокардии за 12-ю неделю по сравнению с 4-й неделей;
- уменьшение количества употребляемых таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии за неделю до окончания курса лечения.

Оценка переносимости производилась на основании сообщений пациента о возникновении нежелательных явлений, данных объективного и лабораторно-инструментального методов исследования по категориальной шкале.

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности комплексной терапии по главному критерию показал, что у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II—III ФК как в основной, так и в контрольной группе продолжительность ФН при ВЭМ-пробе к концу лечения была статистически значимо больше ($p < 0,001$) исходной (рис. 1).

Анализ эффективности по дополнительным критериям показал, что увеличение продолжительности ФН при проведении ВЭМ-пробы на 1 мин и более наблюдалось у 61,8% пациентов основной группы и у 54,6% пациентов контрольной группы ($p = 0,562$; рис. 2).

Уменьшение числа приступов стенокардии за неделю и числа принятых таблеток нитроглицерина за неделю по сравнению с 4-й неделей было статистически значимо, начиная с 7-й недели, как в основной, так и в контрольной группах. Различия между группами по динамике числа приступов стенокардии за неделю и числу принятых таблеток нитроглицерина за неделю во всех сравниваемых точках времени (с 5-й по 12-ю неделю) были статистически незначимы (рис. 3, 4).

По переносимости препарата тиотриазолин следует отметить, что зарегистрированные нежелательные явления (синусовая брадикардия — 1, гипергликемия — 1, острая респираторная инфекция — 1) не имели связи с применяемыми препаратами. Серьезные непредвиденные нежелательные реакции, связанные с применением тиотриазолина, не выявлены.

Исследуемый препарат тиотриазолин не оказывал отрицательного воздействия на витальные параметры (артериальное давление, ЧСС), а также на показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата, которая, согласно оценке исследователей, наблюдалась у 100% пациентов основной группы.

Результаты анализа общей переносимости исследуемых препаратов по категориальной шкале показали, что хорошая переносимость наблюдалась у 100% пациентов основной группы и у 96,4% пациентов контрольной группы ($p = 0,495$).

Триметазидин — наиболее изученный миокардиальный цитопротектор, который оказывает доказанное антиангинальное и антиишемическое действие. К настоящему времени с триметазидином было выполнено более 40 контролируемых исследований, в которых проводилась оценка его эффективности в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения, включая пациентов с рефрактерностью к терапии первой линии [12]. В странах Западной Европы препарат разрешен к клиническому применению с 1986 г. и рассматривается в качестве эталонного препарата сравнения. Полученные нами данные позволяют сделать заключение о не уступающей триметазидину антиишемической и антиангинальной эффективности тиотриазолина, что поддерживает выводы исследований, проведенных ранее, о целесообраз-

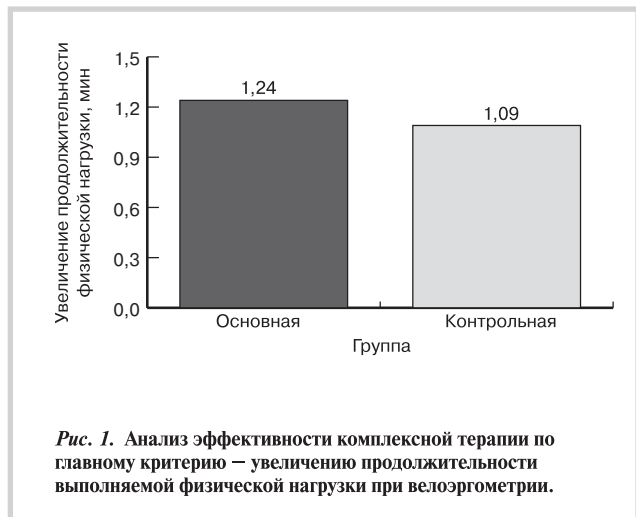


Рис. 1. Анализ эффективности комплексной терапии по главному критерию — увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при велоэргометрии.

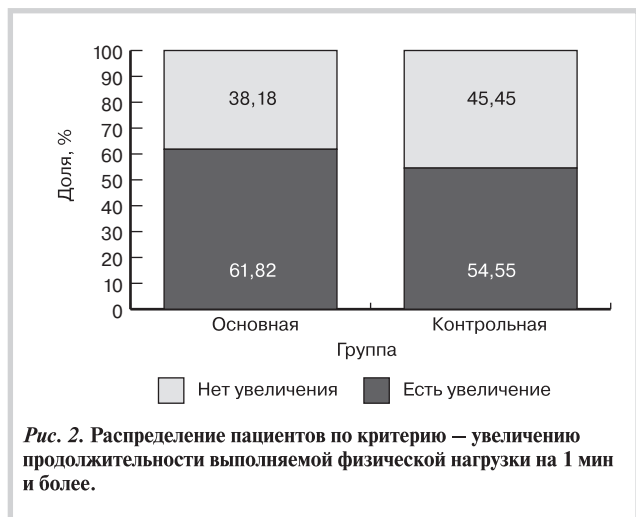


Рис. 2. Распределение пациентов по критерию — увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 мин и более.

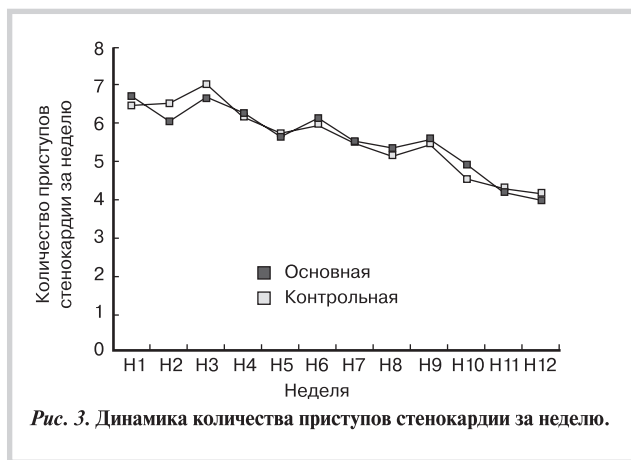


Рис. 3. Динамика количества приступов стенокардии за неделю.

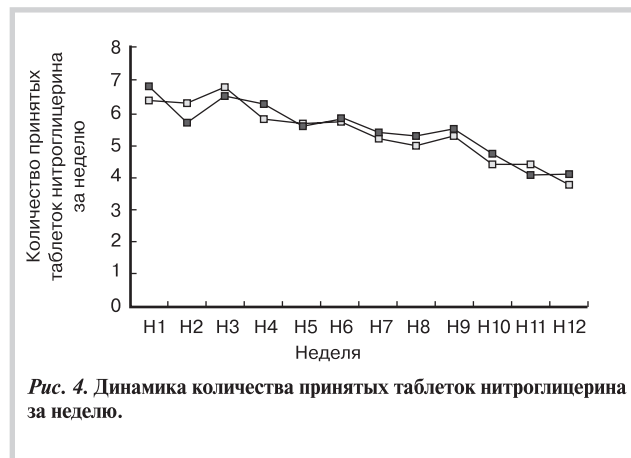


Рис. 4. Динамика количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю.

ности более активного использования этого препарата при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Выводы

1. Продемонстрирована эффективность комплексной терапии в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса, в основной и в контрольной группах.

2. Доказана эффективность тiotриазолина, не уступающая таковой препарата триметазидин-ратиофарм, в

составе комплексной терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса по увеличению продолжительности физической нагрузки при проведении нагрузочного теста и уменьшению числа таблеток нитроглицерина, потребляемых для купирования приступов стенокардии, к окончанию курса лечения.

3. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость при его курсовом применении (8 нед) в суточной дозе 600 мг для лечения стабильной стенокардии напряжения II—III функционального класса.

Сведения об авторах:

ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

1-я кафедра и клиника терапии усовершенствования врачей

Кадин Д.В. - к.м.н., ст. преподаватель.

Шустов С.Б. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Чумак Б.А. - к.м.н., доцент, зам. начальника кафедры.

ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет

Филиппов А.Е. - д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии.

E-mail:cardioclinik@list.ru

Information about the author:

S.M. Kirov' Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Kadin D.V. - PhD.

E-mail:cardioclinik@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Shlyakhto E.V., Petrishchev N.N., Galagudza M.M., Vlasov T.D., Nifontov E.M. Kardioprotektion: fundamental and clinical aspects. SPb: JSC Supervev Group 2013;399 p. Russian (Шляхто Е.В., Петришев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д., Нифонтов Е.М. Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты. СПб: ООО "Супервэйв Групп" 2013;399с).
- Tarkin J.M. Kaski J.C. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. Clin Med 2013;Feb;13(1):63–70.
- Aslam S., Gray D. Ranolazine in the treatment of chronic stable angina. Adv Ther 2010;27(4):193–201.
- Keating G.M. Ranolazine: a review of its use as add-on therapy in patients with chronic stable angina pectoris. Drugs 2013;73(1):55–73.
- Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., Koronkiewicz A., Mamcarz A., Orszulak W., Skibińska E., Szymczak K., Swiatek J., Winter M. TRIMPOL-II: Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study. Eur Heart J 2001;22(24):2267–2274.
- Vitale C., Spoletini I., Malorni W., Perrone-Filardi P., Volterrani M., Rosano G.M. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina-the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013;168(2):1078–1081.
- Athanasiadis A., Sechtem U. Diagnostics and therapy of chronic stable coronary artery disease: new guidelines of the European Society of Cardiology. Herz 2014;39(8): 902–912.
- Mukhina I.V. Preclinical studying of cardioprotective properties of a n Tiotriazolol (tablets and solution) on pituitrin-izadrin myocardial infarction model. Nizhny Novgorod. State medical academy 2009;25 p. Russian (Мухина И.В. Доклиническое изучение кардиопротекторных свойств препарата Тiotриазолин (таблетки и раствор) на модели
- питуитрин-изадринного инфаркта миокарда. Нижний Новгород, государственная медицинская академия, 2009;25 с).
- Matskevich S.A., Solovey S.P., Barbuk O.A. Application of a tiotriazolol in complex therapy at elderly patients with significant coronary atherosclerosis. ARS MEDICA 2010;22(2):46–52. Russian (Мацкевич С.А., Соловей С.П., Барбук О.А. Эффективность применения тiotриазолина в комплексной терапии пациентов пожилого возраста со стенозирующим поражением коронарных артерий. ARS MEDICA 2010;22(2):46–52).
- Dzyak G.V., Vasilyeva L.I., Sapozhnicenko L.V. Efficiency of a tiotriazolol according to tredmil-test in complex treatment of patients with stable forms of coronary heart disease. News of medicine and pharmacy 2011;14(2): 6–9. Russian (Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. Оценка эффективности тiotриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца. Новости медицины и фармации 2011;14:6–9).
- Sirenko Yu.N., Radchenko A.D., Mikheyev K.B., Rekovets O. L. Comparative efficiency of a tiotriazolol and meldonium at patients with stable angina II–III functional class: results of prospective comparative randomized trial. News of medicine and pharmacy 2011;17:6–9. Russian (Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеев К.В., Рековец О.Л. Сравнительная эффективность тiotриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного сравнительного рандомизированного исследования. Новости медицины и фармации 2011;17:6–9).
- Belsey J., Savelieva I., Mugelli A., Camm A.J. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2015;22(7):837–848.

Поступила 05.05.15 (Received 05.05.15)