

Эффективность оригинального препарата триметазида МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазида приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН)

А.В. Фендрикова*, В.В. Скибицкий

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Краснодар, Россия

Effectiveness of the original trimetazidine MR in patients with stable coronary heart disease and angina attacks resistant to trimetazidine generics (ETALON study)

A.V. Fendrikova*, V.V. Skibitskyi

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

Цель. Определить клинические преимущества терапии оригинальным препаратом триметазида (Предукталом® МВ) у пациентов со стабильной стенокардией и сохраняющимися приступами ангинозных болей, получающих лечение генериками триметазида.

Материал и методы. В исследование включены 112 пациентов со стабильной стенокардией и сохраняющимися ангинозными приступами, получающих на фоне базовой терапии ишемической болезни сердца (ИБС) генерики триметазида. Всем пациентам вместо генериков триметазида назначали Предуктал® МВ по 35 мг 2 раза в сут. Длительность наблюдения — 3 мес. Эффективность лечения оценивали по изменению частоты приступов стенокардии, потребности в короткодействующих нитратах и динамике общего состояния по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Выполняли фармакоэкономический анализ эффективности терапии.

Результаты. Замена генериков триметазида на Предуктал® МВ сопровождалась уменьшением числа приступов ангинозных болей на 63 %, количества потребляемых таблеток/доз нитроглицерина на 65 % ($p < 0,01$). На фоне терапии количество баллов по ВАШ увеличилось с $45,3 \pm 13,8$ до $71,6 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$). Лечение Предукталом® МВ наиболее рационально с позиции фармакоэкономики, т. к. соотношение «стоимость терапии за 1 нед. в рублях/количество предотвращенных приступов стенокардии в нед.» минимально при использовании оригинального препарата.

Заключение. У больных ИБС со стабильной стенокардией и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазида приступами ангинозных болей, перевод на Предуктал® МВ обеспечивает достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах. Предуктал® МВ является более экономически выгоден и обеспечивает оптимальную эффективность при минимальных затратах.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, генерики триметазида, предуктал МВ.

Aim. To assess the clinical benefits of the original trimetazidine medication (Preductal® MR) in patients with stable coronary heart disease and angina attacks resistant to trimetazidine generics.

Material and methods. The study included 112 patients with stable coronary heart disease (CHD), who experienced angina attacks, despite the treatment with trimetazidine generics added to the standard CHD therapy (anti-aggregants, statins, β -adrenoblockers, ACE inhibitors). All participants received Preductal® MR (35 mg twice a day) instead of trimetazidine generics. The follow-up duration was 3 months. Treatment effectiveness was assessed by the changes in angina attack incidence, short-acting nitrate consumption, and general status, using a visual

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: alexandra2310@rambler.ru
Тел. 8-960-49-35-911

[Фендрикова А.В. (*контактное лицо) — доцент кафедры госпитальной терапии, Скибицкий В.В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии].

analogue scale (VAS). In addition, pharmaco-economic analysis of the treatment effectiveness was performed.

Results. The replacement of trimetazidine generics with Preductal® MR was associated with a reduction in angina attack incidence by 63 % and in the number of nitroglycerine tablets/doses by 65 % ($p < 0,01$). VAS score increased from $45,3 \pm 13,8$ to $71,6 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$). Preductal® MR therapy is the best pharmaco-economic option, since the ratio between weekly treatment costs (RUB) and the weekly number of prevented angina attacks is minimal for this original medication.

Conclusion. In patients with stable CHD and angina attacks, resistant to trimetazidine generics, Preductal® MR therapy is associated with a significant reduction in angina attack incidence and consumption of short-acting nitrates. Preductal® MR is the most cost-effective medication, providing optimal effectiveness with minimal costs.

Key words: Stable angina, trimetazidine generics, preductal MR.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ведущая причина инвалидности и смертности в России и во всем мире. Наиболее распространенной клинической формой ИБС является стабильная стенокардия (СтС). Согласно результатам исследования ATP-Survey (Angina Treatment Pattern), у > 50 % больных СтС служит дебютом ИБС [1,2]. Вместе с тем наличие СтС в 2 раза увеличивает риск развития фатальных осложнений ИБС [2]. Предупреждение кардиоваскулярных катастроф и улучшение прогноза у больных СтС обеспечивается применением антиагрегантов, статинов, β-адреноблокаторов (β-АБ) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Важным аспектом терапии таких пациентов является назначение современных антиангинальных средств с целью предупреждения приступов стенокардии и улучшения качества жизни (КЖ). Как правило, в клинической практике применяются антиангинальные (антиишемические) препараты с гемодинамическим механизмом действия, обеспечивающие уменьшение потребности миокарда в кислороде и/или увеличение коронарного кровотока. Другой путь предупреждения миокардиальной ишемии — оптимизация метаболизма миокарда с помощью миокардиальных цитопротекторов. В настоящее время в России единственным миокардиальным цитопротектором, рекомендованным для лечения стабильной ИБС, является триметазидин модифицированного высвобождения (МВ) (Продуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция). Продуктал® МВ имеет достаточную доказательную базу и может применяться для повышения антиишемической эффективности β-АБ, антагонистов кальция (АК) и нитратов, так и в качестве альтернативы при их непереносимости [2].

Несмотря на значительные достижения в лечении ИБС КЖ больных стенокардией оставляет желать лучшего. В России, по данным исследования ATP-Survey,

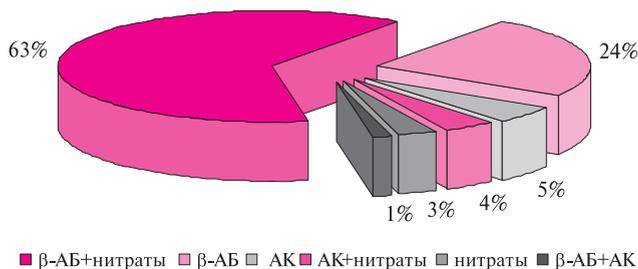


Рис. 1 Антиангинальные препараты, применяемые пациентами на момент включения в исследование.

комбинированную антиишемическую терапию получают 76 % больных СтС. Однако частота приступов стенокардии остается достаточно высокой — до 7 в нед. [1]. С одной стороны, это можно объяснить неадекватным применением “классических” антиангинальных средств (использование неоправданно низких доз β-АБ, неправильные схемы назначения нитратов и др.). С другой стороны, не исключено, что низкая эффективность лечения отчасти связана с использованием препаратов-генериков с недоказанным влиянием на течение СтС. Иллюстрацией данного предположения является исследование, продемонстрировавшее, что перевод больных стабильной ИБС, получавших в дополнение к базовой терапии генериками триметазидина, на Продуктал® МВ, обеспечил уменьшение на 78 % числа приступов стенокардии в нед. и на 75 % — количества таблеток нитроглицерина [3].

В связи с этим было инициировано исследование ЭТАЛОН (Эффективность Продуктала МВ у пациентов со стабильной ИБС и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии). Целью исследования явилось определение клинических преимуществ терапии Продукталом® МВ у пациентов со СтС и сохраняющимися приступами ангинозных болей, принимающих генерические препараты триметазидина.

Материал и методы

В исследовании ЭТАЛОН принимали участие 28 амбулаторных врачей (кардиологов и терапевтов) из 4 городов: Краснодар, Ростов-на-Дону, Ставрополь, Пятигорск. Каждый врач включил в исследование по 14 пациентов со стабильной ИБС. Критериями включения служили:

- наличие СтС II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов;
- адекватная “базовая” терапия СтС в предшествующие 3 мес. (прием антиагрегантов, статинов, β-АБ, ИАПФ);
- эффективное лечение артериальной гипертонии (АГ) — достижение целевых значений артериального давления (АД) и хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- применение генерических препаратов триметазидина 35 мг/сут. в предшествующие 3 мес.;
- сохраняющиеся на фоне терапии приступы стенокардии (≥ 5 в нед.).

В исследование были включены 112 больных со стабильным течением ИБС, средний возраст которых соста-

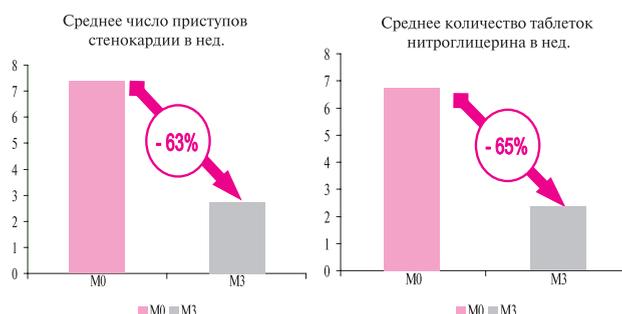
вил 64,2±9 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

После включения в исследование все пациенты переводили с генерических препаратов триметазидина на оригинальный препарат Предуктал® МВ, который назначали по 35 мг 2 раза в сут. Эффективность терапии оценивали через 1 и 3 мес. наблюдения. В качестве критериев эффективности проводимой терапии использовали клинические показатели:

- уменьшение приступов стенокардии в нед.;
- уменьшение количества таблеток или доз аэрозольных форм нитроглицерина в нед.;
- улучшение КЖ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Проводили фармакоэкономический анализ терапии, включающей Предуктал® МВ и генерики триметазидина. Использовался коэффициент затратной эффективности K_{eff} (отношение стоимость/эффективность): $K_{eff} = Cost/Eff$, где Cost — стоимость терапии за 1 нед. в руб, Eff — количество предотвращенных приступов стенокардии в нед.

Через 3 мес. применения Предуктала® МВ врачи и пациенты независимо друг от друга оценивали эффективность лечения по 6-ти балльной шкале: 6 баллов — отлично, 5 баллов — очень хорошо, 4 балла — хорошо, 3 балла — средне, 2 балла — удовлетворительно, 1 балл — неудовлетворительно.



Примечание: M0 — исходные показатели, M3 — показатели через 3 мес. терапии.

Рис. 2 Динамика среднего числа приступов стенокардии и количества доз нитроглицерина на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Количественные признаки сравнивали, используя критерий Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Предполагали, что все включенные в исследование пациенты будут принимать генерики триметазидина МВ.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Значение
Длительность стенокардии, лет	8,9±5,4
Мужчины, абс. (%)	63 (56,3 %)
II ФК, абс. (%)	64 (57,1 %)
III ФК, абс. (%)	46 (41 %)
IV ФК, абс. (%)	2 (1,8 %)
АГ, абс. (%)	95 (84,8 %)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	28 (25 %)
ХСН, абс. (%)	90 (80,4 %)
СД 2 типа, абс. (%)	10 (8,9 %)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Генерики триметазидина, принимаемые пациентами, и частота приступов стенокардии в нед. на фоне терапии генериками

Генерик	Число больных, принимавших генерик, абс. (%)	Число приступов стенокардии в нед
Депренорм МВ (Канонфарма продакшн ЗАО)	38 (33,9 %)	7,95
Ангиозил Ретард (Сотекс/Реплекфарм)	9 (8 %)	8,7
Триметазидин 35 мг (Северная звезда ЗАО)	7 (6,3 %)	6,7
Медарум МВ (Оболенское ЗАО)	4 (3,6 %)	7,8
Тримектал 20 мг (Вертекс ЗАО)	26 (23,2 %)	7,7
Антистен 20 мг (Озон ООО)	23 (20,5 %)	7
Римекор 20 мг (ЗАО "МАКИЗ-ФАРМА")	3 (2,7 %)	6,7
Триметазидин 20 мг (Канонфарма продакшн ЗАО)	2 (1,8 %)	5,5

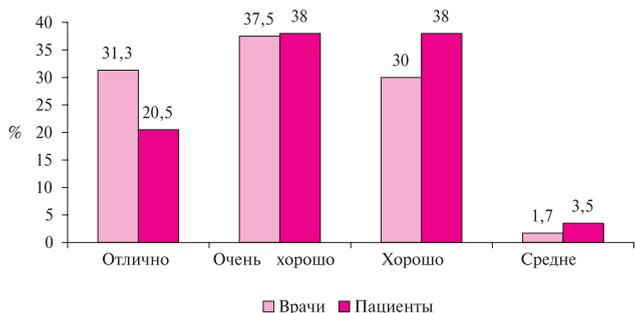


Рис. 3 Оценка врачами и пациентами эффективности терапии, включающей Предуктал® МВ (% опрошенных).

В ходе анализа результатов выяснилось, что такие препараты получали только 58 (51,8 %) больных, остальные пациенты принимали генерики триметазидина 20 мг 3 раза в сут. Независимо от используемого генерика триметазидина частота приступов стенокардии в нед. оказалась достаточно высокой (таблица 2). Средняя частота ангинозных приступов на фоне применения различных генериков составила $7,4 \pm 2,9$, а число таблеток или аэрозольных доз нитроглицерина — $6,8 \pm 2,8$.

На момент включения в исследование 76 (67,9 %) пациентов получали комбинированную антиангинальную терапию в соответствии с современными представлениями по ведению пациентов с высоким ФК стенокардии (рисунок 1). Вместе с тем 12 (10,7 %) больным не были назначены β -АБ. Анализ этой подгруппы пациентов показал, что у 10 из 12 пациентов противопоказания к назначению этого класса препаратов отсутствовали.

Известно, что кроме β -АБ к средствам, улучшающим прогноз при ИБС, относятся антитромбоцитарные препараты (аспирин), статины и ИАПФ (периндоприл и рамиприл). В настоящем исследовании аспирин был назначен врачами 79 (70,5 %) больным, ИАПФ — 71 (63,4 %), а статины — лишь 22 (19,6 %) пациентам.

Замена генериков триметазидина на Предуктал® МВ сопровождалась значимым улучшением КЖ больных. Через 3 мес. приема Предуктала® МВ среднее число приступов стенокардии в нед. уменьшилось с 7,4 до 2,7 ($p < 0,01$). Логичным следствием уменьшения частоты ангинозных болей стало статистически значимое уменьшение потреб-

ности в нитратах (таблица 3). Следует отметить, что достоверная положительная динамика имела место уже через 1 мес. лечения. В среднем количество приступов стенокардии и применяемых доз короткодействующих нитратов через 3 мес. уменьшилось на 63 % и 65 %, соответственно (рисунок 2).

Одним из чувствительных методов количественной оценки самочувствия пациента является ВАШ. Через 3 мес. наблюдения количество баллов по ВАШ увеличилось с $45,3 \pm 13,8$ до $71,6 \pm 11,9$ ($p < 0,0001$).

За период наблюдения нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ, не зарегистрированы.

Таким образом, перевод пациентов со СтС с генериков триметазидина на Предуктал® МВ в дополнение к базовой терапии обеспечивает значимое улучшение КЖ при отличной переносимости. Данные результаты очень важны с практической точки зрения. Выживаемость пациентов со СтС тесно коррелирует с частотой приступов стенокардии. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было продемонстрировано, что полное устранение эпизодов ишемии миокарда сопровождается достоверным снижением риска смерти по сравнению с больными, у которых, несмотря на лечение, сохраняются приступы стенокардии. Статистически значимые различия в отношении выживаемости обнаружены даже у пациентов с разной частотой ишемических эпизодов [4]. Следовательно, оптимальная антиишемическая терапия может способствовать обеспечению улучшения не только КЖ больного, но и долговременного прогноза. В исследовании ЭТАЛОН большинство пациентов исходно получали комбинированную антиангинальную терапию, включавшую β -АБ. Можно предполагать, что недостаточная эффективность терапии была связана с использованием субоптимальных доз β -АБ и недостаточным урежением числа сердечных сокращений (ЧСС). Действительно, анализ больных, получавших “пульсурежающую терапию”, показал, что среднее ЧСС составило $74,6 \pm 0,93$ уд/мин, а целевые значения ЧСС были достигнуты лишь у 24 (21,4 %) пациентов. В данном случае возможны несколько подходов к оптимизации антиишемической терапии. Во-первых, использование адекватных доз β -АБ, во-вторых, более широкое применение

Таблица 3

Изменение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах на фоне терапии, включающей Предуктал® МВ

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.
Количество приступов стенокардии	$7,4 \pm 2,9$	$5,3 \pm 2,4^*$	$2,7 \pm 2^{\dagger}$
Количество таблеток нитроглицерина	$6,8 \pm 2,8$	$4,5 \pm 2,5^*$	$2,4 \pm 2,1^{\dagger}$

Примечание. * — $p < 0,01$, достоверность различий между исходными данными и показателями через 1 мес.; † — $p < 0,01$, достоверность различий между исходными данными и показателями через 3 мес.

Таблица 4

Коэффициент затратной эффективности K_{eff} при использовании различных генериков триметазидина и Предуктала® МВ

Препарат	Стоимость 1 нед. лечения, руб.	K_{eff}
Предуктал МВ	164,5	27,9
Ангистен	94,5	54,3
Тримектал	77,0	76,2
Ангиозил Ретард	79,1	79,1
Депренорм МВ	70,0	93,3

комбинации β -АБ с другим антиишемическим и пульсурежающим препаратом — ингибитором I_f -каналов (ивабрадином). Вместе с тем не стоит пренебрегать применением миокардиального цитопротектора Предуктала® МВ. Как показали результаты настоящего исследования, назначение оригинального препарата вместо генериков триметазидина сопровождалось достоверным уменьшением числа приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия независимо от исходного ЧСС.

В настоящее время важной задачей практической медицины является определение фармакоэкономической эффективности проводимого лечения; в исследовании с этой целью применялся показатель K_{eff} . В качестве референтного вмешательства использовалась терапия с использованием ангиозила ретард, как наименее эффективная. Стоимость терапии за неделю рассчитывалась с учетом средней стоимости препарата в крупных аптечных сетях городов, где проводилось исследование. Следует уточнить, что расчет фармакоэкономической эффективности проводили только для 4 наиболее часто применяемых в исследовании генериков триметазидина (таблица 4). Наименьший коэффициент эффективности свидетельствовал о необходимости минимальных материальных затрат для получения максимального терапевтического эффекта. Согласно результатам исследования наиболее рациональным с точки зрения фармакоэкономики является применение Предуктала® МВ, т. к. за единицу эффекта — предотвращенный приступ стенокардии, придется заплатить минимальную стоимость.

В соответствии с протоколом исследования, каждый врач и больной, закончивший исследование, должны

были независимо друг от друга оценить эффективность проводимой терапии. В большинстве случаев врачи и пациенты отметили высокую эффективность лечения (рисунок 3).

Таким образом, результаты исследования ЭТАЛОН свидетельствуют, что одна из причин недостаточного контроля над симптомами СтС — широкое применение генерических препаратов, в частности генериков триметазидина. Замена генерика на оригинальный препарат Предуктал® МВ обеспечивает существенное улучшение КЖ пациентов со стабильной ИБС. Использование Предуктала® МВ является также более выгодным с фармакоэкономических позиций.

Выводы

У пациентов со СтС, получающих базовую терапию, и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами ангинозных болей, перевод на оригинальный препарат Предуктал® МВ обеспечивает достоверное уменьшение частоты приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах.

Назначение Предуктала® МВ в составе комбинированной антиангинальной терапии сопровождается улучшением показателей самочувствия пациентов по ВАШ.

Применение Предуктала® МВ в сравнении с генерическими препаратами триметазидина более экономически выгодно и обеспечивает оптимальную эффективность при минимальных затратах.

Лечение Предукталом® МВ оценивается врачами и пациентами со СтС как высоко эффективное.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР “Angina Treatment Pattern”). Кардиология 2003; 5: 9-15.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профил (Приложение 4) 2008; 7(6): 40 с.
3. Gupta R, Sawhney JP, Narain VS. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (5): 325-9.
4. Arnim T. **Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine.** The TIBBS Investigators. JACC 1995; 25: 231-8.

Поступила 20/04-2011