

## Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина 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 триметазидина (Предукталом® МВ) у пациентов со стабильной стенокардией и сохраняющимися приступами ангинозных болей, получающих лечение генериками триметазидина.

**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 триметазидина. Всем пациентам вместо генериков триметазидина 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 триметазидина 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 триметазидина 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 триметазидина, 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,  $\beta$ -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 nuMRer 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) (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция). Предуктал® 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,

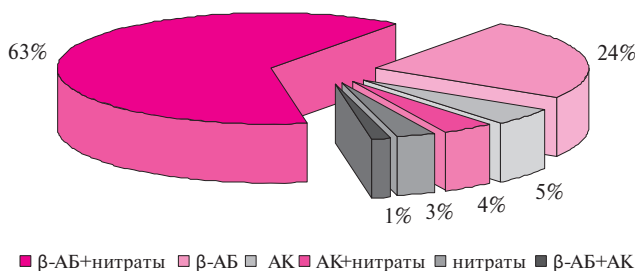


Рис. 1 Антиангинальные препараты, применяемые пациентами на момент включения в исследование.

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 Предуктал® 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 Предуктала МВ у пациентов со стабильной ИБС и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии). Целью исследования явилось определение клинических преимуществ терапии Предукталом® 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 ( $\geq 5$  в нед.).

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

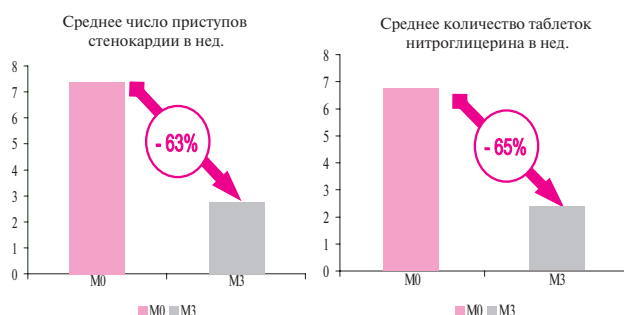
вил 64,2±9 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

После включения в исследование всех пациентов 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  $K_{\text{eff}}$  (отношение стоимость/эффективность):  $K_{\text{eff}} = \text{Cost}/\text{Eff}$ , 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

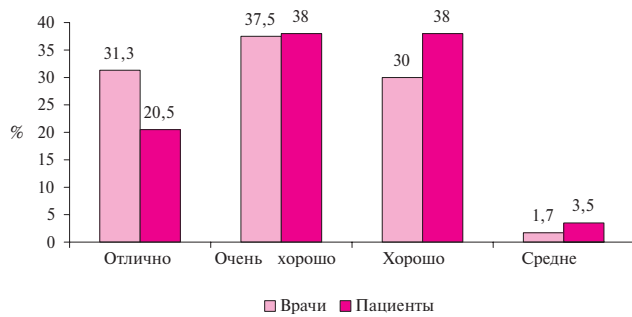


Рис. 3 Оценка врачами и пациентами эффективности терапии, включающей Предуктал® МВ (% опрошенных).

В ходе анализа результатов выяснилось, что такие препараты получали только 58 (51,8 %) больных, остальные пациенты принимали генерики триметазида 20 мг 3 раза в сут. Независимо от используемого генерика триметазида 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 триметазида 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 триметазида 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 долгосрочного 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	$7,4 \pm 2,9$	$5,3 \pm 2,4^*$	$2,7 \pm 2,1^{\dagger}$
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 триметазида и Предуктала® МВ

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

комбинации  $\beta$ -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  $K_{\text{eff}}$ . 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 multi-center trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. JACC 1995; 25: 231-8.

Поступила 20/04-2011