

ТРИФЛУЗАЛ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АРТЕРИОПАТИЕЙ: МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

AUTERI A.,¹ ANGARONI A.,² BORGATTI E.,³ CATALANO M.,⁴ DE VIZZI G.B.,⁵ FORCONI S.,⁶ FOSSATI L.,² GIRARDELLO R.,⁷ AMBROSOLI L.,⁷ POLI A.,⁸ DI PERRI T.¹

1) Institute of Internal Medicine and Therapeutics, "Le Scotte" Polyclinic, University of Siena;

2) Vascular Surgery Division, "Citta di Monza" Hospital, Monza, Milan;

3) Angiology Division, "S. Orsola-Malpighi" Hospital, University of Bologna;

4) Institute of Internal Medicine and Therapeutics, "L Sacco" Hospital, University of Milan;

5) General Medicine Division, "C. Cantu" Hospital, Abbiategrasso, Milan;

6) Institute of Semeiotics and Geriatrics, "Le Scotte" Polyclinic, University of Siena;

7) Research and Development Department, Poli Industria Chimica S.p.A.;

8) Biometrics and Statistical Unit, Poli Industria Chimica S.p.A.

РЕЗЮМЕ

Большое количество клинических исследований продемонстрировало эффективность антитромбоцитарных препаратов в лечении облитерирующей периферической артериопатии, как в применении местно, так и системно, улучшая симптомы хромоты и предотвращая тяжёлые сердечнососудистые события. В этом исследовании мы оценивали эффективность 24-недельного лечения трифлузалом, сравнительно новым ингибитором тромбоцитарной агрегации у пациентов, страдающих хронической периферической артериопатией, сравнивая оральные дозы 300 мг трифлузала дважды в день с дозами плацебо дважды в день. Процентное соотношение успешных случаев (определяемое как 40%-ное увеличение дистанции ходьбы по сравнению с контрольной группой) составило 63.6% в группе трифлузала (35/55 пациентов) и 22.5% в группе плацебо (14/62 пациента). Пациенты, которые принимали трифлузал, продемонстрировали более значительное увеличение дистанции ходьбы и безболезненной ходьбы по сравнению с базовыми показателями тех, кто принимал плацебо, наряду с улучшением симптоматики, связанной с хромотой. Более того, в группе трифлузала наблюдалось увеличение скорости кровотока, которое регистрировалось посредством плетизмографии тензодат-

чиком. В заключение, трифлузал значительно увеличил как расстояние, которое могло быть пройдено, так и клинические симптомы, предположительно, улучшенные посредством микроперфузии.

ВВЕДЕНИЕ

Облитерирующая периферическая артериопатия является вторым, наиболее частым, осложнением атеросклероза: её симптомы развиваются, начиная от перемежающейся хромоты, до болей в состоянии покоя, до гангрены, с периодами, в течение которых симптомы не изменяются, и которые могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет (1).

Патогномичный симптом стадии II, является физиопатологическим выражением неспособности периферической артериальной системы обеспечивать организм энергией, необходимой для ходьбы, и это состояние является характерным для вовлечения, практически всегда атеросклеротического характера, зоны конечностей в патологический процесс. Но это не исключает раннего патологического вовлечения в этот процесс и других зон тела. Артериопатия обычно протекает в хронической форме, но может резко развиваться, в связи с нестабильностью тромбоцитов.

Основные и наиболее серьёзные риски у пациентов с окклюзионным поражением артерий связаны не

только с ухудшением артериопатии (менее 5% пациентов требуются крупные ампутации), но также и с тяжёлым сердечным заболеванием (15%) или церебральным сосудистым заболеванием (5%) в течение первых пяти лет после диагноза. У пациентов с хромотой продолжительность жизни снижается на 10 лет, по сравнению со здоровыми пациентами (2).

Таким образом, пациенты на этой стадии должны получать лечение, которое определённым образом взаимодействует с физиопатологическими механизмами. В частности, необходимо бороться с общими факторами риска и остановить прогрессирование атеросклеротического заболевания лечением, которое воздействует на стенки сосудов.

Большое количество клинических исследований продемонстрировало эффективность антиагрегантных препаратов, как в замедлении прогрессирования атеротромботического заболевания при местном и при системном введении, с улучшением симптомов хромоты, так и во вторичном предотвращении крупных сердечнососудистых событий (3-4). Эти данные являются обоснованием для лечения II клинической стадии окклюзионного поражения артерий трифлузалом (2-ацетокси-4-трифлуорметил бензойная кислота), сравнительно новым ингибитором тромбоцитарной агре-

гации, который путём необратимой блокировки воздействует на циклооксигеназу тромбоцитов, и, таким образом, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, имеет практически незначительное воздействие на эндотелиальную циклооксигеназу (5,6). Трифлузал также ингибирует циклические фосфодиэстеразы, вызывая накопление цАМФ в тромбоцитах, и, таким образом, увеличивая антиагрегантный и вазодилаторный эффект (7,8).

На основании этих выводов, при принятии решения о выполнении исследования для оценивания эффективности и безопасности лечения трифлузалом в лечении пациентов с хронической периферической артериопатией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше исследование было двойным слепым, плацебо контролируемым, с параллельными группами. В исследовании принимали участие семь медицинских центров, оценивалось 122 пациента. 106 мужчин и 16 женщин, со стадией II по классификации Лериша и Фонтейна, в возрасте от 40 до 75 лет (в среднем, 64 ± 7.7 СО) страдали облитерирующей периферической артериопатией, подтвержденной дополнительными методами исследования. Размер выборки основывался на 5% риске ошибки первого типа (α) и на 10% риске ошибки второго типа (β), основываясь на гипотезе 60% частоты успешных случаев (40% увеличение всего проходимого пути, по сравнению с базовым уровнем, после 24 недель лечения трифлузалом) и 30% целевое различие по сравнению с плацебо. Из нашего исследования были исключены пациенты с аллергией или гиперчувствительностью к ингибиторам циклооксигеназы, принимающие препараты, которые воздействуют на коагуляцию или фибринолиз, пациенты с гипертензией, недавно перенесённым инфарктом миокарда, инсультом, черепно-мозговой травмой, или другими состояниями, свойственными для активного кровотечения, язвенной болезни или активной органической диспепсии, пациенты с нарушением коагуляции, или другими состояниями, свойственными для геморрагического диатеза, нейтропении, инсулинозависимого диабета, неврологических, психиатрическими или гематологическими заболеваниями лёгких, почек, пе-

чени, или другими системными заболеваниями клинического значения, какой-либо тип неоплазии, хирургические вмешательства, проведенные в течение 3 предыдущих месяцев, или принимающие наркотические средства.

Исследование продолжалось 24 недели, и в течение этого периода пациенты давали своё информированное согласие для принятия в нём участия, которое состояло в том, что случайным образом будут орально приниматься либо 300 мг трифлузала, либо плацебо два раза в день. Все пациенты, допущенные в исследование, обследовались во время приёма, во время начала исследования, и после 4, 12 и 24 недель лечения

На момент начала исследования, осуществлялась клиническая оценка признаков (цвет, терморегуляция и большеберцовая пульсация) и симптомов (присутствие парестезии, чувство тяжести и холода в конечностях) артериопатии. В отношении наличия артериопатии, ощущения тяжести и холода в конечностях, была использована полуколичественная бальная система, в которой 0 = отсутствие, 1 – лёгкая степень, 2 – средняя, 3 = тяжёлая. Оценка цвета была следующей: 0 = нормальный, 1 = бледный, 2 = цианоз, и для большеберцовой пульсации 0 = присутствует, 1 = снижена, 2 = отсутствует.

Оценка дистанции безболезненной ходьбы и всей дистанции ходьбы проводилась посредством тестов на усилия на беговой дорожке со скоростью 3 км/час и наклоном 10%. Индекс Винзора определялся в покое и после трех минут выполнения физических упражнений на беговой дорожке (тест Странднесса). Следующие показатели измерялись плетизмографическим тензодатчиком: скорость выдоха в покое, пиковая скорость (выдоха), время восстановления, соотношение максимальной скорости выдоха: скорость выдоха в покое и общее время гиперемии.

После 4 недель двойного слепого лечения, у всех пациентов оценивались признаки и симптомы артериопатии, измерялась дистанция безболезненной ходьбы, вся дистанция ходьбы и выполнялся тест Странднесса. Все тесты выполнялись в начале лечения и были повторены после шести месяцев лечения. Все побочные эффекты, которые появлялись в какое-либо время в течение исследования, ре-

гистрировались, и комплаенс каждого пациента проверялся.

Первичный анализ эффективности основывался, в соответствии с методом «По протоколу», на всей дистанции ходьбы (частота успеха), с использованием теста хи-квадрат и точным тестом Фишера.

Вторичные показатели эффективности. Индекс Винзора, признаки и симптомы преобразовывались следующим образом: показатели признаков и симптомов были перекодированы как «отсутствующие значения» всех контрольных точек, которые на первоначальных визитах были равны нулю, тогда как оценка функции конечностей и индекс Винзора были перекодированы как «отсутствующие значения» всех контрольных точек, если индекс Винзора при первом визите был больше или равен 1. Переменная величина «минуты, необходимые для возврата к базальному до-тестовому состоянию» в тесте Странднесса преобразовывалась в обратную величину. Вторичные переменные всей дистанции ходьбы (м), дистанция безболезненной ходьбы (м), индекс Винзора, скорость выдоха в покое, пиковая скорость (выдоха), соотношение пиковая скорость выдоха/ скорость выдоха в покое оценивались посредством дисперсионного анализа эксперимента с расщеплёнными делянками отличий между каждым наблюдением и показателем базального контроля (t_0 - t_n). Дисперсионный анализ использовался для оценивания вариативности, вызванной факторами лечения, временем, центральным и взаимодействующим лечением и лечением по времени.

Клинические признаки и симптомы оценивались посредством модели с расщеплёнными участками ANOVA по показателям дельты (t_0 - t_n), преобразованными в нормальные показатели и также по «сумме показателей клинических симптомов» и по «сумме показателей клинических признаков». Многочисленные сравнения осуществлялись с использованием метода Шеффе.

Анализ безопасности выполнялся на дельте (t_0 - t_n) клиностатических и ортостатических жизненных показателей с использованием модели с расщеплёнными участками ANOVA, на частоту и возникновение побочных эффектов и на определение того, были или нет гематологические и гематохимические показатели для каждого пациента в

пределах нормальных границ перед лечением и после. Двухсторонние тесты значимости выполнялись на уровне, равном 0,05. Использовалась версия 6.04 программы SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

59 пациентов, 49 мужчин и 10 женщин в возрасте от 46 до 75 лет (65.8 ± 6.7 СО) были включены в группу лечения трифлузалом; 63 пациента, 57 мужчин и 6 женщин в возрасте от 41 до 75 лет (62.3 ± 8.3) были включены в группу плацебо. Средний возраст возникновения артериопатической симптоматологии составлял 61.7 ± 7.2 лет в группе трифлузала и 58.4 ± 8.4 лет в группе плацебо.

В тесте с беговой дорожкой базальные средние показатели дистанции безболезненной ходьбы и всей дистанции ходьбы у пациентов, включенных в группу лечения трифлузалом, составили 201.1 ± 120.9 м и 294.6 ± 179.9 , соответственно. В группе плацебо средний показатель дистанции безболезненной ходьбы составил 202.0 ± 119.9 и средний показатель всей дистанции ходьбы составил 316.5 ± 204.0 м. Средний базальный до-тестовый индекс Винзора составил 0.73 ± 0.15 в группе трифлузала и 0.71 ± 0.12 в группе плацебо.

Анализ антропометрических и клинических данных на исходном уровне продемонстрировал, что две группы были гомогенными, только для переменной возраста отличие между группами было значительным, но не клинически значимым, пациенты старшего возраста лечились трифлузалом.

Процентное соотношение успешных случаев (определяемое как 40% увеличения всей дистанции ходьбы, по сравнению с базальным контролем) составило 63.6% в группе трифлузала (35/55 пациентов) и 22.5% в группе плацебо (14/62 пациента). Частота распределения по результатам и лечению не была гомогенной ($p=0.0001$).

Эффективность лечения трифлузалом была подтверждена анализом абсолютных величин всей дистанции ходьбы и дистанции безболезненной ходьбы, которые регистрировались в начале исследования, и что подтвердили обследования после 4, 12 и 24 недели лечения. У пациентов в группе трифлузала, увеличение всей дистанции ходьбы, по сравнению с исходной величиной, составило 55.8 м после 4 недель, 81.9 м по-

сле 12 недель и 120.9 м на конец лечения. Соответствующее увеличение в группе плацебо составило 24.3, 38.4 и 67.7 м ($p=0.05$). Среднее увеличение в показателе дистанции безболезненной ходьбы, по сравнению с исходной величиной, составило 43.7, 55.3 и 87.7 м в группе трифлузала и 19.5, 29.0 и 40.9 м в группе плацебо ($p=0.07$).

Также наблюдались значительные отличия лечения в клинических симптомах ($p=0.003$); средняя «сумма показателей симптомов» (парестезия, ощущение тяжести и холода) в группе трифлузала составила 2.34 ± 1.2 перед лечением и 0.92 ± 0.7 после 24 недель лечения. В группе плацебо эти показатели составили 2.68 ± 1.4 и 1.96 ± 1.3 , соответственно.

Индекс Винзора не изменился в какой-либо группе: в группе трифлузала средняя исходная величина составила 0.73 ± 0.15 и индекс после 24 недель лечения составил 0.78 ± 0.15 ; в группе плацебо эти показатели составили 0.71 ± 0.12 и 0.74 ± 0.17 , соответственно.

Плетизмографический тензодатчик регистрировал увеличение пикового потока у пациентов в группе трифлузала (от 8.57 ± 3.52 мл/100 мл/мин в начале, до 10.40 ± 4.10 мл/100 мл/мин).

У семи пациентов (11.9%) в группе трифлузала были побочные эффекты, в группе плацебо они наблюдались у пяти (7.9%). Побочные эффекты происходили в течение лечения, и представляли собой изжогу, и по одному случаю боли в эпигастрии, эритемы, головкружения и диспепсия в группе трифлузала, и два случая боли в эпигастрии, один случай изжоги, эритемы и вертиго в группе плацебо. Четыре пациента в группе трифлузала преждевременно прекратили лечение, трое из них по личным причинам, и один по причине появления эритемы и изжоги. В группе плацебо один пациент прекратил лечение, в связи с возникновением эритемы и боли в эпигастрии.

ВЫВОДЫ

Обоснованием для использования лекарственных препаратов, которые действуют на агрегацию тромбоцитов, что позволяет лечить периферические артериопатии, является роль тромбоцитов, не только в возникновении тромбоза и атеросклеротической бляшки, но также и в стимуляции местной вазоконстрикции. В действительно-

сти, хорошо известно, что тромбоциты вовлечены в эндотелиальные повреждения, реологические нарушения, в нарушение свёртывания крови и в активацию тромбоза, в особенности, артериального и в микроциркуляцию.

Полученные результаты этого исследования поддерживают идею об использовании 2-ацетокси-4-флуорметилбензойной кислоты (трифлузал), нового ингибитора тромбоцитов, в фармакологическом лечении перемежающейся хромоты, симптома, который зачастую совпадает со II стадией периферической артериопатии Лериша-Фонтейна. Было обнаружено, что шесть месяцев лечения трифлузалом является достаточно продолжительным периодом, для того, чтобы появились клинические существенные отличия в сравнении пациентов, которые принимали плацебо, и в этом и состояла цель нашего исследования: 63.6% пациентов, принимающие трифлузал, продемонстрировали измеримые улучшения хромоты, что уже было обнаружено только после 4 недели, с 40% увеличением всей дистанции ходьбы, тогда как только у 22.5% пациентов в группе плацебо было подобное увеличение.

Наблюдалось улучшение субъективных симптомов парестезии, ощущения тяжести и холода после 12 недель лечения исследуемым препаратом.

Таким образом, с клинической точки зрения, важно подчеркнуть, что симптомы хромоты улучшились, несмотря на то, что у нас не было объективных инструментальных данных. Не является удивительным, что ультразвуковой показатель Доплера, т.е. индекс Винзора, не продемонстрировал каких-либо значительных отличий между двумя видами лечения, что могло быть обусловлено типом информации, которую может предоставить ультразвуковое исследование. Другими словами, этот метод отображает макроциркуляторные, но не микроциркуляторные, изменения.

Таким образом, наши выводы говорят о том, что трифлузал значительно увеличил как дистанцию, которая могла быть пройдена, так и симптоматику, которая была связана с хромотой, и эти результаты вызваны, предположительно, уже признанной эффективностью в улучшении микроперфузии пациентов с артериопатией.

Дисгрэн

Трифлузал



для вторичной профилактики инсульта,
инфаркта миокарда, стенокардии,
после операции аортокоронарного
шунтирования

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДІСГРЕН (DISGREN)

Склад: діюча речовина: 1 капсула містить 300 мг трифлузалу; допоміжна речовина: тверда желатинова капсула розміру №1.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів за виключенням гепарину.
Код АТС В01А С18.

Клінічні характеристики.

Показання. Профілактика повторних судинних порушень ішемічного характеру, таких як:

- інфаркт міокарда;
- стабільна або нестабільна стенокардія;
- цереброваскулярні негеморагічні транзиторні або постійні порушення кровообігу.

Профілактика оклюзії після операції аортокоронарного шунтування.

Противоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до діючої речовини або до інших саліцилатів. Активна пептична виразка в анамнезі та її ускладнення. Гостра кровотеча.

Спосіб застосування та дози. Застосовують дорослим внутрішньо. Рекомендована доза – 600 мг (2 капсули) на добу одноразово або 900 мг (3 капсули) на добу, розподілені на три прийомі. Препарат рекомендується приймати з достатньою кількістю води під час прийому їжі.

Побічні реакції. Найчастіше побічні ефекти стосуються кишково-шлункового тракту і звичайно минають через кілька днів навіть без відміни препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не описано, але слід враховувати можливість появи побічних реакцій з боку нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліди *in vitro* показали збільшення вільної фракції головного метаболіту трифлузалу, 2-гідрокси-4-(трифторметил) бензойної кислоти (ГТБ) при наявності НПЗП. З іншого боку, підвищення концентрації ГТБ збільшує ефект НПЗП, глісентиду та варфарину. Можливо, потрібно змінити дозу цих препаратів, якщо вони застосовуються разом з трифлузалом.

У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда оцінювалася безпека застосування трифлузалу разом із тромболітичними засобами (rt-PA та стрептокіназа). Кількість випадків внутрішньомозкової кровотечі була меншою, ніж у хворих, які застосовували ацетилсаліцилову кислоту з тромболітичними засобами (0,1 % порівняно з 1,1 % $p=0,04$).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвні, тверді желатинові капсули, розміру №1, з написом червоного кольору «DISGREN» на одній з половинок капсули, які містять білий або майже білий порошок.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі нижче 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Упаковка. 10 капсул у блістері, 3 блістери в упаковці, що зазначено на упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. X. Uriach i Cia, S.A.

Місцезнаходження. Ав. Камі Райаль 51-57, 08184 Палау-соліта і Плегаманс, Іспанія.

Доказанная антиагрегантная активность / низкий риск
кровотечений / эндотелиопротекция / вазодилатация...

Обоснованный выбор

Інформація для професіоналів в сфері охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах,
конференціях, симпозиумах з медичної тематики



Рекомендованная доза:
600 мг в сутки

За дополнительной информацией обращайтесь:
«Би-фарма» 01030 г. Киев, а/я 149,
тел/факс: (044) 501-69-79

Grupo  Uriach