

Оценка терапевтической эквивалентности лекарственного средства Плестазол ПАО «Киевский витаминный завод» (Украина), референтному лекарственному средству Плетал, производства фирмы «Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.» (Япония) в лечении больных с перемежающей хромотой

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины»

Реферат В статье представлены результаты рандомизированного сравнительного исследования. Целью которого была оценка терапевтической эквивалентности по показателям эффективности лекарственного средства Плестазол, производства ПАО «Киевский витаминный завод» (Украина), референтному лекарственному средству Плетал, производства фирмы «Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.» (Япония), в лечении перемежающей хромоты у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, перемежающая хромота, цилостазол.

Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ОЗАНК) за последние десятилетия достигли поистине эпидемической распространенности. Так по данным N.W. Shamans 2007 [7], они встречаются у 12-14% населения, а в возрасте старше 75 лет – у 20%. На ранних стадиях, основным симптомом заболевания, является «перемежающая» хромота (ПХ). Согласно данным Трансатлантического междисциплинарного консенсуса по лечению больных с ОЗАНК (TASC-PAD-II, 2007), ПХ встречается у 3% людей старше 40 лет и у 6% - старше 60 лет [6]. Наиболее частой причиной развития ОЗАНК, без сомнения является атеросклероз - 90%, значительно реже – облитерирующий эндартериит 0,5-5,6% в европейских странах и менее 1% приходится на болезнь/синдром Рейно [1,9]. Целью лечения больных с ОЗАНК, является во первых, уменьшение летальности данной группы пациентов, так как это группа больных высокого сердечно-сосудистого риска. Во вторых, улучшение качества жизни, связанное с коррекцией симптомов заболевания, в частности ПХ. Согласно рекомендациям TASC-II, доказали свою эффективность два направления лечения больных с симптомами ПХ:

1. Лечебная физкультура, в виде дозированной ходьбы, которая включает в себя ежедневные тренировки на тредмиле.
2. Медикаментозная коррекция симптомов перемежающей хромоты, основанная на приеме препаратов, улучшающих коллатеральное кровообращение в конечности.

По данным проведенного глубокого метаанализа рандомизированных исследований, была доказана эффективность только двух препаратов в лечении ПХ: нафтидрофурил и цилостазол (ЦС). Эти препараты показали объективное увеличение дистанции безболевого ходьбы и были рекомендованы как FDA, так и вышеуказанным консенсусом (степень доказательности А) [6].

Применение лечебной физкультуры, в виде тренировок на тредмиле, или ежедневной дозированной ходьбы, то это простой, доступный и достаточно эффективный способ лечения. Что касается медикаментозной коррекции ПХ, то на сегодняшний день существует и активно используется целый ряд препаратов, среди которых: пентоксифиллин, простагландин E1, нафтидрофурил, берапрост. Не смотря на это, препаратом выбора для лечения больных с ПХ, является Цилостазол [2,3,7].

Цилостазол (cilostazol) –ингибитор фосфодиэстеразы III, который способствует увеличению содержания цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов, эндотелия и тромбоцитах, за счет чего реализуются его основные фармакологические эффекты. К таковым относятся: антитромбоцитарная активность, за счет уменьшения агрегации тромбоцитов, периферическая вазодилатация и защита эндотелия за счет увеличения синтеза оксида азота, торможение пролиферации гладкомышечных клеток в стенке сосуда, а так же доказанные в эксперименте, уменьшение уровня триглицеридов (ТГ) и повышение уровня HDL – холестерина [4,5]. До настоящего времени возможность применение Цилостазола в Украине в течение длительного времени было невозможным, ввиду отсутствия данного препарата на рынке Украины.

Материалы и методы

На базе отдела неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины» было проведено клиническое рандомизированное сравнительное, параллельное в двух группах исследование, целью которого была оценка терапевтической эквивалентности по показателям эффективности лекарственного средства Плестазол, таблетки, по 100 мг, производства ПАО «Киевский витаминный завод» (Украина), референтному лекарственному средству Плетал, таблетки, по 100мг, производства фирмы «Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.» (Япония), в лечении пациентов с ОЗАНК и степенью хронической артериальной недостаточностью (ХАН) II А степени. Задачами данного исследования было:

1. Изучить терапевтическую эффективность исследуемых препаратов в лечении пациентов с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей и ХАН II А степени;
2. Изучить переносимость и возможные побочные реакции исследуемых препаратов;
3. Сравнить эффективность лечения в основной и контрольной группах и оценить терапевтическую эквивалентность исследуемого препарата препарату сравнения.

В исследовании приняли участие 78 пациентов, находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в отделе неотложной и восстановительной хирургии. Все пациенты были распределены на две группы – основную и контрольную. Пациенты основной группы получали исследуемое лекарственное средство Плестазол, таблетки, по 100 мг, производства ПАО «Киевский витаминный завод». Препарат назначали по 100 мг в сутки) в течение 10 недель. Референтное лекарственное средство Плетал, таблетки, по 100 мг, производства фирмы «Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.» (Япония), назначали пациентам контрольной группы.

В основную группу вошли 37 мужчин и 2 женщины, группу

Таблица 1 - Анализ однородности групп по дистанции безболевого ходьбы

Показатель	Группа	Статистические показатели					
		n	Ср. арифм.	Станд. отклонение	Медиана	Мин	Макс
Дистанция безболевого ходьбы	Основная	39	355,90	142,531	350	200	900
	Контрольная		330,51	104,452	300	200	600

Таблица 2 — Сравнение групп по дистанции безболевого ходьбы при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Дистанция безболевого ходьбы	708,000	1488,000	-0,528	0,597	Однородны

*Вывод при уровне значимости 0,05

контроля составили 31 мужчина и 8 женщин (таб.1). Возраст больных основной группы колебался от 42 до 65 лет, средний возраст составил 53,4±5,9 лет, группы контроля от 32 до 65 лет, средний возраст 51,2±6,8 лет. Распределение больных по возрасту и полу были идентичны.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов обеих групп преобладала гипертоническая болезнь II стадии – 46 (59%), ИБС – 25 (3,2%), сердечная недостаточность – 25 (3,2%), и атеросклеротический кардиосклероз – 26 (33,3%). В исследование не включали пациентов с тахикардией, нестабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, а также пациентов, которые принимали антиагрегантные и антикоагулянтные средств.

Так как дистанция безболевого ходьбы у пациентов с ОЗАНК является определяющим критерием стадии заболевания и эффективности лечения, всем больным производили измерение исходной дистанции ходьбы. Данные представлены в таб.1 и 2.

Результаты лечения пациентов анализировали на начальных и конечных точках наблюдения от начала приема сравниваемых препаратов. Оценивали субъективные изменения в состоянии пациентов путем анкетирования больных, оценки динамики изменения дистанции безболевого ходьбы. Кроме того подвергалась оценке переносимость препарата на основании объективных данных полученных в ходе проведения исследования. С этой целью на каждом визите производился объективный осмотр больных, включающий измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), аускультацию сердца и легких, осмотр кожи и видимых слизистых, оценка основных лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, биохимические показатели). При этом любое, клинически значимое негативное проявление рассматривалось как побочное явление, если оно не было вызвано естественным течением заболевания или ожидаемым эффектом от применения сопутствующей терапии. До начала исследования, всем пациентам выполнялись инструментальные методы исследования. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) с измерением плече-лодыжечного индекса (ПЛИ), ЛДФ.

Анализ однородности групп по ПЛИ представлен в таб.3.

Таб.3. Анализ однородности групп по показателям плече-лодыжечного индекса

при помощи критерия Манна - Уитни

Показатель	U Манна-Уитни	Wilcoxon W	Z-статистика	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
ЗБА	635,500	1415,500	-1,254	0,210	Однородны
ПБА	672,000	1375,000	-0,135	0,892	Однородны
МБА	615,000	1318,000	-0,565	0,572	Однородны

*Вывод при уровне значимости 0,05

Учитывая тот факт, что при ОЗАНК имеет место снижение перфузии кожи, которое коррелирует с величиной регионарного систолического давления, в связи с этим, всем больным, которые вошли в исследование, выполнялась ЛДФ. Величина перфузии кожи составила в среднем 0,67±0,02. Результаты анализа данных ЛДФ в группах приведены в таб.4 и 5.

Основываясь на результатах анализа (таб.4 и 5), можно сделать вывод, что изначально группы статистически значимо не

Таб.4 - Анализ однородности групп по данным флоуметрии

Показатель	Группа	n	Статистические показатели				
			Ср. арифм.	Станд. отклонение	Медиана	Мин	Макс
Данные флоуметрии, ПЕ	Основная	39	0,68	0,110	0,69	0,5	0,9
	Контрольная		0,66	0,120	0,65	0,5	0,9

Таб. 5.— Анализ однородности групп по данным флоуметрии

при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок

Показатель	t-статистика	Разность средних	p-значение (двустороннее)	Однородность групп*
Данные флоуметрии	1,018	0,02	0,311	Однородны

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05 $t_{критич}= 1,992$ (df=76)

различались по данным УЗДГ (ПЛИ) и ЛДФ.

Таким образом, анализируя исходные данные, характеризующие пациентов, включенных в данное исследование, можно сделать вывод, что изначально группы по основным параметрам статистически были сопоставимы. Регистрация данных обследования пациентов проводилась по пяти контрольным точкам, соответственно 1 точка наблюдения – начальная, 2 – 1 неделя исследования, 3 – 3, 4 - 5 неделя, 5 – 10 неделя.

Результаты и их обсуждение

Оценка эффективности исследуемого препарата была проведена на основании проведенных исследований: препарат считался эффективным при увеличении лимитирующей дистанции ходьбы на 50 и более метров; увеличении объемного кровотока на 10% и более; увеличении уровня напряжения кислорода в ткани пораженной конечности на 10 мм.рт.ст. Препарат считался не эффективным при: увеличении лимитирующей дистанции ходьбы менее, чем на 50 м; увеличении объемного кровотока менее, чем 10%; увеличении уровня напряжения кислорода в ткани пораженной конечности менее, чем на 5 мм.рт.ст.

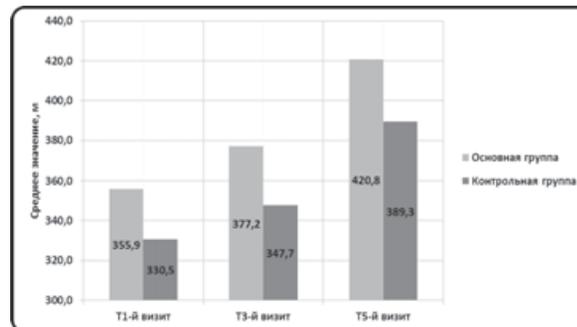
Переносимость лекарственного средства оценивалась по разработанной шкале эффективности и была распределена на: хорошую переносимость, удовлетворительную и неудовлетворительную.

Из 78 пациентов рандомизированных, полностью завершили курс лечения и были обследованы в объеме, предусмотренном протоколом 36 (92,3%) пациентов основной группы и 37 (95%) пациентов контрольной группы. Из них, 3 (3,8%) больным потребовалась отмена препарата по причине «неудовлетворительной» переносимости, а 2 (2,6%) больным не явились на заключительный визит не объясняя причины.

В обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы начиная с 3 недели терапии. Анализ динамики дистанции лимитирующей ходьбы в группах наблюдения представлен на Рис. 1.

На основании данных дистанции ходьбы (для 1-ой и 4-й, и 5-й точек наблюдения) создана дихотомическая переменная с категориями — «увеличение лимитирующей дистанции ходьбы»
Графически динамика средних значений дистанции лимитирующей ходьбы

Рис.1.



Дистанция безболевого ходьбы	Основная группа		Контрольная группа	
	Визит 3	Визит 5	Визит 3	Визит 5
Увеличение лимитирующей дистанции ходьбы на 50 и более метров	18 (46,2%)	34 (94,4%)	15 (38,5%)	35 (94,6%)
Увеличение лимитирующей дистанции ходьбы менее, чем на 50 метров	21 (53,8%)	2 (5,6)	24 (61,5%)	2 (5,4%)

Таблица 7 - Оценка дистанции безболевого ходьбы в группах при помощи критерия Мак-

Нимара

Показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	Визит 3		Визит 5		Визит 3		Визит 5	
	χ^2	p-знач.	χ^2	p-знач.	χ^2	p-знач.	χ^2	p-знач.
Увеличение лимитирующей дистанции ходьбы	4,82	0,028	31,61	0,000	3,11	0,078	24,75	0,000

на 50 и более метров) «увеличение лимитирующей дистанции ходьбы менее, чем на 50 м». Показатели описательной статистики (частоту и долю в процентах) для этой переменной приведены в табл.6.

Также выполнялось сравнение доли для точки наблюдения 1, точки наблюдения 4 и точки наблюдения 5 в каждой группе посредством критерия Мак-Нимара (см. табл.7). Видно, что в обеих группах происходит статистически значимое увеличение дистанции безболевого ходьбы.

Что же касается результатов объективных методов исследования, то по данным УЗДГ в обеих группах больных, отмечалось статистически значимое увеличение ПЛИ (таб.8).

Таблица 8 - Результаты сравнение при помощи критерия знаковых рангов Уилкоксона

показателей плече-лодыжечного индекса для каждой группы

Параметр	Группа	Z - статистика	p значение (двустор.)	Статистически значимые отличия*
ЗБА	Основная	-4,811	0,000	Да
	Контрольная	-4,482	0,000	Да
ПБА	Основная	-5,069	0,000	Да
	Контрольная	-4,175	0,000	Да
МБА	Основная	-4,833	0,000	Да
	Контрольная	-4,584	0,000	Да

* Вывод при уровне значимости 0,05

Анализ динамики перфузии кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии в группах наблюдения методами описательной статистики до и после лечения представлен в табл. 9-10.

Так как индивидуальные разности не распределены нормально в обеих группах, то сравнение значений для $T_{\text{визит1}}$ и $T_{\text{визит5}}$ выполнялось при помощи критерия знаковых рангов Уилкоксона (см. табл.11).

Таким образом, в обеих группах присутствует статистически значимая положительная динамика данных флоуметрии.

За время исследования проводилась оценка жалоб, возникающих у пациентов, которых не было ранее. Среди основных жалоб, пациенты выделяли появление головной боли – 3 (4,1%), тошноту - 1(1,4%), подъем артериального давления - 2 (3%), головокружение – 1 (1,4%), шум в ушах – 1(1,4%), а так же

Выводы:

1.Лекарственное средство Плестазол, таблетки, по 100 мг, производства ПАО «Киевский витаминный завод» обладает высокой эффективностью в лечении больных с облитерирующим заболеванием артерий нижних конечностей ХАН IIА стадии

2.Лекарственное средство Плестазол, таблетки, по 100 мг, производства ПАО «Киевский витаминный завод» хорошо переносится больными, не вызывает серьезных побочных явлений и негативных изменений лабораторных показателей

3.Результаты проведенного исследования показали, что лекарственное средство Плестазол, таблетки, по 100 мг, производства ПАО «Киевский витаминный завод» является терапевтически эквивалентным препарату Плетал, таблетки, по 100мг производства фирмы «Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.» (Япония) по терапевтической эффективности и безопасности.

Список используемой литературы:

1. Arkkila P.E. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Orphanet J Rare Dis. 2006 Apr 27;1:1:4.
2. Brossa M., Garcia-Cases C., Clerch L., March J.R., Lozano F.S. Cost-effectiveness analysis of cilostazol vs naftidrofuryl and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in Spain // *Angiologia*. 2011; 63(3):103-7.
3. Dawson D.L., Cutler B.S., Hiatt W.R. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication // *Am J Med*. 2000;109:523-30.
4. Lee T.M., Su S.F., Hwang J.J., Tseng C.D., Chen M.F., Lee Y.T., Wang S.S. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6 // *Atherosclerosis*. 2001 Oct; 158(2):471-6.
5. Manickavasagam S., Ye Y., Lin Y., Perez-Polo R.J., Huang M.H., Lui C.Y., Hughes M.G., McAdoo D.J., Uretsky B.F., Birnbaum Y. The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007 Oct; 21(5):321-30.
6. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J vasc Surg*. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67.
7. Regensteiner J.G., Ware J.E. Jr, McCarthy W.J., Zhang P., Forbes W.P., Heckman J., Hiatt W.R. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials // *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec; 50(12):1939-46.
8. Shamas N.W. Epidemiology, classification, and modifiable risk factor of peripheral arterial disease. *Vase Health Risk Manag*. 2007 June; 3(2): 229- 234.
9. Zeni S, Ingegno F. Raynaud's phenomenon. *Reumatismo* 2004 Apr-June; 56(2): 77-81.

Таблица 9 - Динамика данных флоуметрии в основной группе

Показатель	Визит	Статистические показатели					
		n	Ср. арифм.	Станд. отклонен	Медиана	Мин	Макс
Данные флоуметрии, у.е.	Визит 1	39	0,68	0,110	0,69	0,50	0,90
	Визит 5	36	0,74	0,123	0,75	0,53	0,95

Таблица 10 - Динамика данных флоуметрии в контрольной группе

Показатель	Визит	Статистические показатели					
		n	Ср. арифм.	Станд. отклонен	Медиана	Мин	Макс
Данные флоуметрии, у.е.	Визит 1	39	0,66	0,120	0,65	0,50	0,90
	Визит 5	37	0,73	0,125	0,73	0,52	0,95

явления ринита – 1 (1,4%). В случае, когда появившиеся жалобы были купированы и это не потребовало отмены препарата, переносимость расценивалась как «удовлетворительная». 3 (4%) больным требовалась отмена препарата по причине «неудовлетворительной» переносимости, из них у 2 (5,6%) больных основной группы и у 1 (2,7%) – группы контроля. У 2 больных отмена препарата была необходимой по причине выраженного цефалгического синдрома, не купируемого приемом анальгетиков. Это были пациенты из основной и контрольной групп в равном количестве. У 1 пациента из основной группы прекращение приема препарата связана с тошнотой. Переносимость препарата по группам представлена в таб.12. «Хорошая» переносимость препарата была у 62 (79,5%) исследуемых, из них у 31 (86,1%) основной группы и 32 (86,5%) – группы контроля. Переносимость расценена как «удовлетворительная» у 7 (9%): 3 (8,3%) и 4 (10,8%) соответственно по группам.

Таблица 12 - Оценка переносимости исследуемыми препаратами

Гарадации оценки переносимости	Число пациентов (абс., %)	
	Основная группа, n=36	Основная группа, n=36
Хорошая	31 (86,1%)	32 (86,5%)
Удовлетворительная	3 (8,3%)	4 (10,8%)
Неудовлетворительная	2 (5,6%)	1 (2,7%)

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної
кульгавості*

Профілактика рестенозів
при стентуванні**

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту***



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

* TASC II (2 рівні): Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Surg. – 2007. – Suppl. 1. – P.5-67

**CREST: Schreiner MD, Olkin I., Heidenreich PA. Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.

***CSPS 2: Shinohara Yu., Katsuyama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я