

СИРЕНКО Ю.Н., РАДЧЕНКО А.Д., МИХЕЕВА К.В., РЕКОВЕЦ О.Л.
ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
БАБИЧ П.Н.
ГП «Государственный экспертный центр» Министерства здравоохранения Украины, г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА И МЕЛЬДОНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II–III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Резюме. Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин, раствор для инъекций производства АО «Галычфарм» и таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат», в сравнении с лекарственным средством мельдоний (Милдронат), раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс», у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

Материал и методы. В исследование было включено 80 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, получавших базовую терапию. 40 из них (основная группа) был назначен Тиотриазолин, раствор для инъекций и таблетки, и еще 40 пациентов (группа контроля) получали мельдоний (Милдронат), раствор для инъекций и капсулы. Распределение пациентов по группам осуществлялось на основании метода простой рандомизации. Учет количества приступов стенокардии в сутки и принимаемых таблеток нитроглицерина производился на основании дневника пациента. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили с анализом количества эпизодов ишемии и суммарной продолжительности эпизодов ишемии за сутки. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили по протоколу R. Bruce с постепенным возрастанием нагрузки. Срок наблюдения составил 30 дней. Первичный критерий оценки эффективности — увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении ВЭМ.

Результаты. В настоящем исследовании достигнута первичная конечная точка: показано более выраженное увеличение продолжительности выполнения физической нагрузки при ВЭМ на 2,45 мин при лечении Тиотриазолином по сравнению с мельдонием. По вторичным конечным точкам показано, что доля пациентов, у которых произошло увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 и 2 минуты при ВЭМ-тесте, в группах статистически не различалась, вероятно, из-за недостаточного размера выборки. При этом снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на этапе 2-й и 4-й недели лечения, а уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной на 4-й неделе лечения. В группе терапии Тиотриазолином к концу наблюдения на 30 % чаще наблюдалось уменьшение на 50 % количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Достоверных различий по частоте снижения на 50 % числа приступов стенокардии за неделю между группами не наблюдалось. Кроме того, в основной группе отмечалось достоверное снижение как общего количества эпизодов ишемии за сутки (на 69 %), так и суммарной продолжительности эпизодов ишемии (на 21 %). В группе контроля динамика указанных показателей также была позитивной, однако недостоверной. Исследуемые препараты не оказывали отрицательного влияния на изменение параметров гемодинамики, а также на изменение лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи. Побочных реакций при проведении данного исследования зарегистрировано не было.

Заключение. В результате исследования была доказана большая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин, по сравнению с терапией, включающей мельдоний, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, и кардиологии в частности. Высокая значимость данной проблемы связана с тяжелыми осложнениями ИБС: инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых остается высокой и пока мало снизилась от внедрения современных принципов медикаментозной терапии. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения ИБС, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в миокарде [2, 10, 11, 14, 15].

Целесообразность и эффективность метаболической терапии при ИБС остаются предметом дискуссий. Антиишемический и антиангинальный эффекты ряда метаболических препаратов (триметазидин, ранолазин) доказаны в многоцентровых исследованиях, однако нет убедительных данных относительно их позитивного влияния на прогноз заболевания, что ограничивает их использование только в качестве дополнения к стандартной терапии. В настоящее время положительный опыт применения указанных метаболических средств в лечении ИБС зафиксирован в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов [10, 16].

Следует отметить, что ранолазин является менее изученным препаратом, чем триметазидин, и в Украине препарат не зарегистрирован. В то же время в нашей стране остаются популярными метаболические препараты, не вошедшие в указанные рекомендации, такие как мельдоний. Мельдоний (триметилгидразиния пропионат) — аналог гамма-бутиробетаина, подавляет гамма-бутиробетаингидроксиназу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода [11, 17]. Механизму действия препарата в полной мере соответствуют его клинические эффекты — антиангинальный, противоишемический, кардиотонический [5, 6, 8, 12].

Другим метаболическим препаратом, популярным в нашей стране, является новый отечественный препарат Тиотриазолин. Механизм действия препарата обусловлен его противоишемическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами. Считают, что препарат усиливает компенсаторную активацию анаэ-

робного гликолиза, снижает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного запаса АТФ. Препарат активирует антиоксидантную систему, замедляет процессы перекисного окисления липидов в ишемизированном миокарде, уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предупреждает прогрессивное подавление сократительной функции сердца, стабилизирует и уменьшает, соответственно, зону ишемии и некроза миокарда, а также способствует улучшению реологических свойств крови и активирует фибринолитическую систему [1, 3, 4, 13]. На сегодняшний день данные об эффективности его использования у больных ИБС ограничены небольшими клиническими исследованиями или же опытом отдельных клиник.

Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин, раствор для инъекций производства АО «Гальчфарм» и таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Корпорация «Артериум»), в сравнении с лекарственным средством мельдоний (Милдронат), раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс», у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы исследования

Исследование было проведено как проспективное открытое сравнительное рандомизированное параллельное двухгрупповое. Фаза исследования препаратов — IV. В исследование было включено 80 пациентов, находившихся на лечении в ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМНУ (в дальнейшем — Институт) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, получавших базовую терапию ИБС. Сорока из них (основная группа) был назначен Тиотриазолин — раствор для инъекций и таблетки, и еще сорок пациентов (группа контроля) получали мельдоний (Милдронат) — раствор для инъекций и капсулы по схемам, приведенным ниже. Распределение пациентов по группам осуществлялось на основании метода простой рандомизации с использованием запечатанных конвертов, которые были предоставлены исследователю спонсором. Распределение пациентов в группы лечения производилось на основании таблицы, сформированной на основе случайных чисел, полученных при помощи программы генерации случайных чисел, встроенной в пакет анализа MS Excel. После включения пациента в испытание исследователь вскрывал конверт, соответствующий номеру включенного пациента, записывал в журнал рандомизации информацию, идентифицирующую испытуемого, и назначал пациенту лечение, указанное в конверте.

Критериями включения в исследование были:

— пациенты обоих полов в возрасте от 40 до 70 лет с верифицированной ИБС (наличие на ангиограммах гемодинамически значимого стеноза коронарных

артерий, перенесенный ранее инфаркт миокарда, положительные результаты парного нагрузочного теста (велозергометрии — ВЭМ) — горизонтальная или косо нисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм продолжительностью не менее 0,08 с от точки J или элевация сегмента ST на 1 мм и более);

— наличие стенокардии напряжения, которая соответствовала II—III функциональному классу, в конце периода назначения базовой терапии;

— пациенты, получавшие стабильную терапию для лечения стенокардии в течение не менее 30 дней до включения в исследование или ранее ее не получавшие; при этом схема лечения и их состояние оставались стабильными в течение всего периода участия в исследовании;

— для женщин репродуктивного возраста был необходим отрицательный результат теста на наличие беременности, а также использование надежных противозачаточных средств в процессе исследования;

— подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты, соответствующие приведенным ниже критериям:

— повышенная чувствительность к исследуемым лекарственным средствам и их компонентам;

— беременность и лактация;

— острый гепатит, острый пиелонефрит;

— нестабильная стенокардия;

— инфаркт миокарда, перенесенный в предшествующие 6 месяцев;

— острые нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев;

— выраженный аортальный стеноз;

— атриовентрикулярная блокада II—III степени;

— выраженные нарушения сердечного ритма (тахикардия более 100 уд/мин, частые суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия);

— сердечная недостаточность;

— онкологические заболевания;

— состояния, препятствующие выполнению нагрузочного теста или приводящие к необходимости его прекращения до развития приступа стенокардии;

— наличие противопоказаний для назначения бета-адреноблокаторов, антиагрегантов, статинов;

— наличие клинически значимых отклонений лабораторных показателей, которые могут повлиять на результаты оценки безопасности и эффективности исследуемого лекарственного средства;

— наличие любых других сопутствующих декомпенсированных заболеваний или острых состояний, наличие которых могло повлиять на результаты исследования;

— прием каких-либо лекарственных средств, влияющих на метаболизм миокарда (аргинин, триметил-

гидразиния пропионат, триметазидин, АТФ, кокарбоксилаза и др.), в течение 1 месяца до включения в исследование;

— участие в любом другом клиническом испытании на протяжении предшествующих 3 месяцев.

Критериями исключения пациента из исследования являлись:

— индивидуальная непереносимость исследуемого лекарственного средства;

— возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных реакций;

— значительное ухудшение общего состояния в период исследования;

— несоблюдение пациентом режима приема исследуемых лекарственных средств;

— несоблюдение пациентом процедур, предусмотренных протоколом;

— нежелание пациента принимать участие в исследовании.

Пациенты, преждевременно выбывшие из исследования, не включались в анализ эффективности, но включались в анализ переносимости.

Для обследования пациентов использовались клинические, инструментальные и лабораторные методы. Объективное обследование: опрос, осмотр, пальпация, перкуссия живота, аускультация сердца и легких. Учет количества приступов стенокардии в сутки и количества принимаемых таблеток нитроглицерина производился исследователем на основании дневника пациента. Для этой цели во время 2-го визита (рандомизация) каждому пациенту выдавали дневник, в котором он ежедневно на протяжении всего периода исследования отмечал количество приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина в сутки. Записи в дневнике проверялись исследователем во время каждого визита.

Измерение уровня артериального давления (АД) проводили в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра, определяли среднее значение из 2 измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли между 1-м и 2-м измерением АД. Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в покое в 12 отведениях в положении лежа.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру по стандартной методике проводили на аппарате ЕС-GO (производства Meditech, Венгрия) с анализом следующих показателей: количество эпизодов ишемии за сутки, суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки.

Велозергометрию проводили по протоколу R. Bruce с постепенным увеличением нагрузки (новая ступень нагрузки устанавливается через 3 мин) на эргометре Corival производства Lode BV, Нидерланды. Регистрацию и последующий анализ ЭКГ проводили на аппарате

Cardio PC Professional с программой стресс-тест нагрузок (производитель Innomed, Венгрия). Нагрузочный тест проводили в утренние часы натощак, до приема любых лекарственных средств. Учитывали следующие показатели: АД, ЧСС, появление ангинозных болей, ишемические изменения показателей ЭКГ (сегмента ST). Данные регистрировали на протяжении тестирования, а также в течение 5–10 мин после его окончания.

Нагрузочный тест прекращали в случае:

- возникновения приступа стенокардии (выраженность болей оценивали в баллах по D. Weiner: 1 балл — слабая боль за грудиной, 2 балла — типичная боль средней интенсивности, 3 балла — боль, требующая приема нитроглицерина);
- появления изменений сегмента ST (депрессия сегмента ST на 1 мм и более, элевация сегмента ST на 1 мм и более);
- достижения субмаксимальной возрастной ЧСС;
- стабильного снижения АД на 10 мм рт.ст. от исходного уровня;
- появления угрожающих нарушений ритма сердца, атриовентрикулярной блокады 2-й или 3-й степени, брадиаритмий, блокад ножек пучка Гиса;
- повышения АД более 250/115 мм рт.ст.;
- симптомов со стороны центральной нервной системы (атаксия, головокружение);
- признаков недостаточности периферической перфузии (цианоз, бледность, судороги, перемежающаяся хромота);
- появления приступа удушья или выраженной одышки, слабости, боли в ногах.

Лабораторные исследования по стандартным методикам проводили в клинической и биохимической лаборатории Института по следующим параметрам: общий клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, сахар, эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, соли), биохимический анализ сыворотки крови (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминазы, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды, Na^+ , K^+).

Если пациенты на этапе скринирования (визит 1) не получали ранее антиангинальную терапию, то им назначали базовую терапию ИБС, включающую бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины и нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии. Через 30 дней лечения пациенты проходили обследование (визит 2) и методом простой рандомизации распределялись в основную или контрольную группы. Если пациенты получали антиангинальную терапию, то сразу после скринирования (визит 1) и обследования пациентов распределяли в основную или контрольную группы.

Пациенты основной группы на фоне базовой терапии получали исследуемый препарат Тиотриазолин по схеме: по 4 мл 2,5% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней, затем перорально по 2 таблетки по 100 мг 3 раза в день на протяжении 20 дней, а пациенты контрольной группы на фоне базовой терапии получали мельдоний (препарат Милдронат) по схеме: по 5 мл 10% раствора для инъекций 2 раза в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней, затем перорально по 2 капсулы по 250 мг 1 раз в сутки на протяжении 20 дней. Суммарная продолжительность лечения составляла 30 дней.

Периодичность обследования пациентов и регистрация полученных данных проводились в соответствии со схемой, приведенной в табл. 1.

Предусмотренное протоколом исследования предварительное обследование проводилось после подписания испытуемым формы информированного согласия.

Критерии оценки эффективности

Первичный:

— увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce к окончанию курса лечения.

Вторичные:

— увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 минуту при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce к окончанию курса лечения;

— увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 2 минуты при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce к окончанию курса лечения;

— уменьшение количества эпизодов стенокардии за неделю до окончания курса лечения;

— уменьшение количества эпизодов стенокардии на 50 % за неделю до окончания курса лечения;

— уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю до окончания курса лечения;

— уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина на 50 % к окончанию курса лечения;

— уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру к окончанию курса лечения;

— уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру к окончанию курса лечения;

— уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на 50 % к окончанию курса лечения.

Переносимость лекарственного средства оценивалась на основании:

1. Объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования. С этой целью во время

Таблица 1. Схема обследования пациентов

| Этапы исследования | Скрининг | Рандомизация в группу лечения | Базовая терапия + Тиотриазолин | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|
| | | | Точки регистрации данных | –30-й день |
| Визиты | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Сбор анамнеза и предварительная оценка соответствия пациента критериям включения/исключения | X | | | |
| Подписание письменного информированного согласия | | X | | |
| Тест на беременность (для женщин репродуктивного возраста) | | X | | |
| Регистрация базовой терапии | X | X | X | X |
| Выдача исследуемого лекарственного средства | | X | X | |
| Регистрация данных дневника пациента | | X | X | X |
| Клиническое обследование: — измерение ЧСС, АД — аускультация сердца и легких — осмотр кожи и слизистых | | X | X | X |
| Инструментальное обследование: — ЭКГ в покое — ВЭМ-тест — Суточное мониторирование ЭКГ | | X X X | | X X X |
| Лабораторное обследование: — клинический анализ крови — общий анализ мочи — биохимический анализ крови | | X X X | | X X X |
| Регистрация возможных побочных реакций | | | X | X |
| Оценка эффективности и переносимости | | | X | X |

визитов проводилось объективное обследование пациентов, включающее опрос, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию сердца и легких, измерение ЧСС, АД.

2. Данных лабораторных исследований.

3. Сообщений пациента о возникновении побочных явлений/побочных реакций.

Общая переносимость лекарственных средств оценивалась исследователем по категориальной шкале, приведенной в табл. 2.

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

Таблица 2. Шкала оценки общей переносимости препаратов

| Оценка | Описание |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хорошая | При объективном осмотре в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения, данные лабораторного обследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы, пациент не отмечает проявления побочных реакций |
| Удовлетворительная | При объективном осмотре в динамике выявляются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования незначительно отклоняются от пределов нормы, и/или наблюдаются незначительные побочные реакции, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены лекарственного средства |
| Неудовлетворительная | При объективном осмотре в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены лекарственного средства и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость дополнительного обследования, и/или имеет место нежелательная побочная реакция, оказывающая значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующая отмены лекарственного средства и применения дополнительных медицинских мероприятий |

При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n , среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных — частота и доля в процентах), графические методы, методы интервального оценивания (выполнялось построение доверительных интервалов для средних арифметических или медиан в зависимости от согласования данных с нормальным законом распределения), методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Критерий Манна — Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок (в зависимости от нормальности распределения данных) применялся для оценки значимости различий двух групп, критерий знаковых рангов Уилкоксона или критерий Стьюдента для связанных выборок применялся для сравнения значений показателей до и после лечения. Для сравнения групп по количественным показателям в случае их исходной неоднородности применялся ковариационный анализ с последующим контрастным анализом. Если остатки дисперсионного или ковариационного анализа не согласовывались с нормальным законом распределения, то исходные данные преобразовывались в ранги и далее выполнялся анализ по соответствующей модели ДА или КА в рангах [18, 19].

При выполнении сравнений уровень значимости был принят равным 0,05. Для анализа согласованности распределения данных с нормальным законом распре-

ления применялся критерий Шапиро — Уилка при уровне значимости 0,01.

Исследование проводилось при спонсорской поддержке корпорации «Артериум».

Результаты

Клиническая характеристика групп

Всего в исследование, как и запланировано, было включено 80 пациентов с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II–III: 41 мужчина и 39 женщин. Досрочного выбывания пациентов из исследования не было. Так как выбывших пациентов не было, то в анализ эффективности и в анализ переносимости были включены все пациенты (100 %).

Основные демографические характеристики пациентов в группах приведены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пациенты обеих групп отвечали критериям включения в исследование, а группы статистически и клинически не различались по большинству показателей. Однако следует отметить, что пациенты в группе лечения Тиотриазолином имели несколько более тяжелые проявления заболевания, чем леченные мелдонием: они были достоверно старше почти на 4 года, длительность ИБС у них была на 2,5 года больше, имелась тенденция к большему числу осложнений — 4 перенесенных инфаркта миокарда, 1 процедура реваскуляризации. В то же время артериальная гипертензия в этой группе пациентов встречалась на 25 % реже, чем и объясняется меньшей частотой приема ингибиторов АПФ.

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов в группах (количественные: $M \pm s$; категориальные: частота (%))

| Показатель, размерность | Основная группа | Контрольная группа | P между группами |
|---------------------------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| | n = 40 | n = 40 | |
| Мужчины, n (%) | 19 (47,5) | 22 (55) | 0,656 |
| Женщины, n (%) | 21 (52,5) | 18 (45) | |
| Возраст, лет | 59,08 ± 7,62 | 55,15 ± 7,50 | 0,023 |
| ИМТ, кг/м ² | 29,06 ± 3,51 | 30,28 ± 4,13 | 0,158 |
| Средняя продолжительность ИБС, годы | 5,65 ± 1,10 | 3,11 ± 1,05 | < 0,001 |
| Перенесенный ИМ, n (%) | 4 (10) | 0 (0) | 0,116 |
| ИБС, подтвержденная данными коронарографии, n (%) | 2 (5) | 0 (0) | 0,494 |
| Операции коронарной реваскуляризации, n (%) | 1 (2,5) | 0 (0) | 1,000 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 20 (50) | 30 (75) | 0,038 |
| Прием антиагрегантов, n (%) | 39 (97,5) | 40 (100) | 1,000 |
| Прием бета-адреноблокаторов, n (%) | 38 (95) | 37 (92,5) | 1,000 |
| Прием антагонистов кальция, n (%) | 2 (5) | 3 (7,5) | 1,000 |
| Прием ингибиторов АПФ, n (%) | 2 (5) | 10 (25) | 0,025 |
| Прием БРА, n (%) | 1 (2,5) | 1 (2,5) | 1,000 |
| Прием статинов, n (%) | 38 (97,5) | 33 (82,5) | 0,154 |
| Прием диуретиков, n (%) | 1 (2,5) | 1 (2,5) | 1,000 |

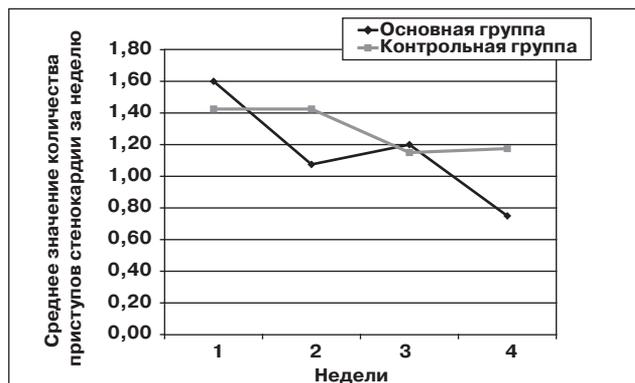


Рисунок 1. Динаміка середнього числа приступів стенокардії за тиждень у порівнюваних групах

Антиангінальна ефективність терапії

По даним щоденників пацієнтів, обидва препарати мали достатню антиангінальну активність: на фоні терапії в обох групах статистично і клінічно значимо знизилася частота приступів стенокардії, а також зменшалося кількість приймаємих за тиждень таблеток нітроглицерину. Динаміка числа приступів і приймаємих таблеток нітроглицерину представлено на рис. 1, 2.

При порівняльній оцінці зазначеної динаміки (табл. 4) видно, що в основній групі число приступів і число прийнятих таблеток нітроглицерину продовжували прогресивно зменшуватися починаючи з 2-ї тижня, досягаючи максимуму в кінці дослідження: –53 і –65 % відповідно. В той же час в контрольній групі максимальне зменшення як числа приступів, так і числа таблеток спостерігалося на 3-й

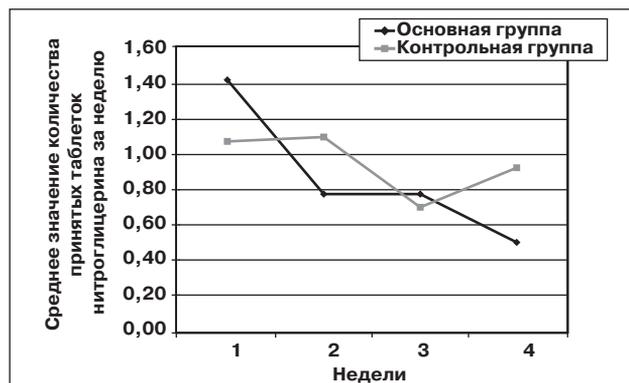


Рисунок 2. Динаміка середнього числа таблеток нітроглицерину, прийнятих за тиждень, у порівнюваних групах

тиждень лікування і ефект декількох знизився до 4-ї тижня. Зменшення числа приступів стенокардії за тиждень в основній групі було статистично значимо більшим порівняно з контрольною групою на етапі 2-й ($p = 0,038$) і 4-ї тижня спостереження ($p = 0,014$). Зменшення числа приймаємих таблеток нітроглицерину за тиждень в основній групі було статистично значимо більшим порівняно з контрольною групою на 4-й тижні спостереження ($p = 0,012$).

Результати аналізу ефективності лікування по зменшенню на 50 % числа приступів стенокардії і числа прийнятих таблеток нітроглицерину за тиждень методами описальної статистики (частота і доля в процентах), а також порівняння груп при допомозі критерію хи-квадрата Пірсона з поправкою Йетса приведені в табл. 5.

Таблиця 4. Результати оцінки відносного зміння числа приступів стенокардії і числа прийнятих таблеток нітроглицерину за тиждень у групах на основі середніх значень

| Показатель | Неделя | Группы | |
|------------------------------------------------------------|--------|----------|-------------|
| | | Основная | Контрольная |
| Колічество приступів стенокардії за тиждень, % | 2-я | –32,81 | 0,00 |
| | 3-я | –25,00 | –19,30 |
| | 4-я | –53,13 | –17,54 |
| Колічество прийнятих за тиждень таблеток нітроглицерину, % | 2-я | –45,61 | 2,33 |
| | 3-я | –45,61 | –34,88 |
| | 4-я | –64,91 | –13,95 |

Таблиця 5. Частота зменшення на 50 % числа приступів стенокардії за тиждень і числа прийнятих таблеток нітроглицерину за тиждень у групах порівняння

| Показатель | Категория | Основная группа | | Контрольная группа | | P между группами |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|------|--------------------|------|------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Зменшення числа приступів стенокардії за тиждень | Менше ніж на 50 % | 16 | 40 | 24 | 60 | 0,118 |
| | На 50 % і більше | 24 | 60 | 16 | 40 | |
| | Всього | 40 | 100 | 40 | 100 | |
| Зменшення кількості прийнятих за тиждень таблеток нітроглицерину | Менше ніж на 50 % | 13 | 32,5 | 25 | 62,5 | 0,013 |
| | На 50 % і більше | 27 | 67,5 | 15 | 37,5 | |
| | Всього | 40 | 100 | 40 | 100 | |

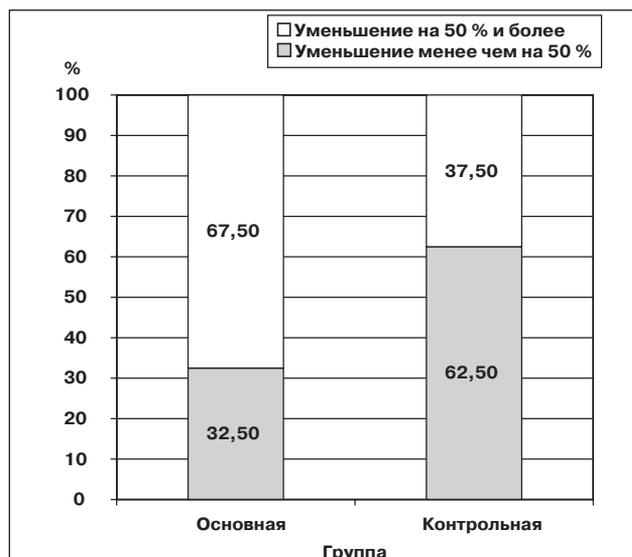


Рисунок 3. Частота снижения на 50 % количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина в сравниваемых группах

Как видно из табл. 5, в группе лечения Тиотриазолином к концу лечения на 30 % чаще ($p = 0,013$) наблюдалось уменьшение на 50 % количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Эти данные представлены на рис. 3. Статистически значимых различий по частоте уменьшения на 50 % числа приступов стенокардии за неделю между группами выявлено не было, хотя в основной группе доля пациентов, у которых произошло снижение на 50 % числа приступов стенокардии за неделю, была большей, чем в контрольной. При увеличении размера выборки эти различия могли бы стать статистически значимыми.

Оценка эффективности лечения по переносимости физической нагрузки

Динамика продолжительности выполнения нагрузки при ВЭМ и мощности выполненной нагрузки представлена в табл. 6. Как видно из табл. 6, сравниваемые группы исходно различались как по продолжительности педалирования, так и по мощности нагрузки: состояние пациентов основной группы было значительно более тяжелым по сравнению с больными группы контроля. К

концу наблюдения продолжительность педалирования в основной группе достоверно увеличилась на 72 %, а мощность нагрузки достоверно возросла на 44 %.

В группе контроля оба показателя также достоверно возрастали на 17 и 13 % соответственно. Вследствие большего роста показателей в основной группе к концу периода наблюдения достигнутые уровни как продолжительности выполнения нагрузки, так и мощности в обеих группах уже не отличались.

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки в основной группе было статистически и клинически значимо большим (на 2,45 мин), чем в контрольной группе ($p = 0,031$). Это доказывает **превышающую эффективность лечения в основной группе по сравнению с контрольной по главной переменной исследования**. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки в группах представлена на рис. 4. Степень увеличения мощности выполняемой физической нагрузки в основной группе не была статистически значимой по сравнению с контрольной группой. Однако наблюдаемая тенденция свидетельствует о том, что, возможно, при возрастании размера выборки это увеличение может стать значимым.



Рисунок 4. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки при ВЭМ-тесте

Поскольку в данном исследовании исходно мы определили как важные показатели увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при ВЭМ-тесте на 1 минуту и более, а также на 2

Таблица 6. Динамика показателей переносимости физической нагрузки при ВЭМ в сравниваемых группах ($M \pm s$)

| Показатель | Основная (n = 40) | | | Контрольная (n = 40) | | |
|--------------------------------------------|---------------------|-----------------|----------|----------------------|-----------------|----------|
| | Исходный показатель | Лечение | Динамика | Исходный показатель | Лечение | Динамика |
| Продолжительность физической нагрузки, мин | 5,83 ± 3,17 | 10,08 ± 5,40* | 4,25** | 10,55 ± 4,02 | 12,35 ± 4,23* | 1,80 |
| Мощность выполненной нагрузки, Вт | 75,63 ± 29,68 | 108,75 ± 29,72* | 33,12 | 98,75 ± 34,88 | 111,25 ± 33,94* | 12,50 |

Примечания: * — различия статистически значимы по сравнению с исходным состоянием при уровне $p = 0,05$; ** — различия между группами статистически значимы при уровне $p = 0,05$.

Таблица 7. Результаты анализа увеличения продолжительности нагрузки на 1 и 2 минуты при проведении ВЭМ-теста

| Показатель | Категория | Основная группа | | Контрольная группа | | Значение p |
|---------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----|--------------------|-----|------------|
| | | n | % | n | % | |
| Увеличение продолжительности нагрузки на 1 минуту | Менее 1 мин | 12 | 30 | 18 | 45 | 0,248 |
| | На 1 мин и более | 28 | 70 | 22 | 55 | |
| | Всего | 40 | 100 | 40 | 100 | |
| Увеличение продолжительности нагрузки на 2 минуты | Менее 2 минут | 14 | 35 | 20 | 50 | 0,258 |
| | На 2 мин и более | 26 | 65 | 20 | 50 | |
| | Всего | 40 | 100 | 40 | 100 | |

Таблица 8. Динамика показателей холтеровского мониторинга в сравниваемых группах (M ± s)

| Показатель | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|----------|---------------------|-----------------|----------|
| | Исходный показатель | На фоне лечения | Динамика | Исходный показатель | На фоне лечения | Динамика |
| Общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки | 10,95 ± 29,37 | 3,42 ± 5,94* | -7,53 | 3,75 ± 9,63 | 2,48 ± 3,63 | -1,28 |
| Суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (мин) | 109,70 ± 143,57 | 86,18 ± 215,01* | -23,53 | 48,75 ± 108,30 | 27,35 ± 61,62 | -21,40 |

Примечание: * — различия между исходными данными и показателями в конце лечения статистически значимы при уровне $p = 0,05$.

минуты и более, мы проанализировали степень изменения данных параметров в сравниваемых группах. Результаты анализа данных показателей методами описательной статистики (частота и доля в процентах), а также сравнение групп при помощи критерия хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса приведены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, доля пациентов, у которых произошло увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 и 2 минуты при ВЭМ-тесте, больше в основной группе по сравнению с контрольной. Однако в настоящем исследовании эти различия были статистически недостоверными, вероятно, из-за недостаточного размера выборки.

Оценка эффективности лечения по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Динамика изученных параметров суточного мониторинга ЭКГ в сравниваемых группах больных представлена в табл. 8.

Следует отметить, что в силу значительного отклонения распределения анализируемых данных от нормального, основываясь на средних значениях, мы можем лишь констатировать некоторые тенденции, которые свидетельствуют в пользу уменьшения значений показателей суточного мониторинга ЭКГ в группах. Как видно из табл. 8, в основной группе наблюдалось статистически значимое снижение как общего количества эпизодов ишемии за сутки (на 69 %), так и суммарной продолжительности эпизодов ишемии (на 21 %). В группе контроля динамика ук-

занных показателей также была позитивной, однако статистически незначимой.

Поскольку в исходном состоянии выявлены статистически значимые различия между группами по анализируемым показателям суточного мониторинга ЭКГ, для сравнения групп по изменению данных показателей был применен ковариационный анализ на основании модели: зависимая переменная — разность (конец лечения — начало лечения) соответствующих показателей, фактор «группа» — фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная»), ковариата — значения анализируемого показателя до лечения. Проверка нормальности остатков ковариационного анализа была выполнена при помощи критерия Шапиро — Уилка. С целью оценки величины эффекта был выполнен контрастный анализ (табл. 9).

Как видно из табл. 9, на основании данных контрастного анализа можно констатировать, что выявлены статистически значимые различия между группами по изменению показателей мониторинга ЭКГ (разности конец — начало лечения) для общего количества эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки ($p = 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Данные различия свидетельствуют в пользу большей эффективности лечения в основной группе (Тиотриазолин) по сравнению с контрольной группой (мельдоний).

Анализ переносимости и безопасности лечения

В течение исследования нами не было отмечено побочных эффектов ни одного из препаратов, таким обра-

Таблица 9. Результаты контрастного анализа с целью сравнения групп по изменению показателей суточного мониторинга ЭКГ (для рангов)

| Зависимая переменная | Сравниваемые уровни фактора «группа» | Контрастная разница | Гипотетическое значение | Разница (полученное – гипотетическое) | Станд. ошибка | Значение p |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------------|------------|
| Ранги для показателя «Общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки (конец — начало лечения)» | Основная против контрольной | -16,203 | 0 | -16,203 | 4,476 | 0,001* |
| Ранги для показателя «суммарная продолжительность эпизодов ишемии за сутки (конец — начало лечения)» | Основная против контрольной | -14,339 | 0 | -14,339 | 4,663 | 0,003* |

Примечание: * — различия между группами статистически значимы при уровне $p = 0,05$.

зом, не требовалась коррекция дозы или отмена препарата.

За период наблюдения нами не было выявлено статистически значимых изменений изученных параметров клинического анализа крови в обеих группах, что свидетельствует об отсутствии влияния исследованных лекарственных средств, примененных по указанным в протоколе схемам, на эти показатели (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты и СОЭ). Также за период исследования нами не было выявлено статистически значимого изменения параметров биохимического анализа сыворотки крови в основной группе, что свидетельствует об отсутствии влияния терапии, включающей Тиотриазолин, на показатели биохимического анализа крови (аланиновая и аспарагиновая трансаминаза, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, Na^+ и K^+).

Для некоторых показателей биохимического анализа крови в контрольной группе было выявлено статистически значимое изменение АЛТ (с 27 до 35 мкмоль/л/час), АСТ (с 25 до 32 мкмоль/л/час) и глюкозы (с 5,13 до 5,70 ммоль/л). Однако это изменение было клинически незначимо и находилось в пределах нормальных значений. По другим параметрам биохимического анализа крови (общий билирубин, креатинин, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, Na^+ и K^+) статистически значимых различий выявлено не было.

Обсуждение

В нормальных условиях существует баланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью ее удовлетворить. Физическая или эмоциональная нагрузка, приводящая к росту частоты сердечных сокращений и артериального давления, вызывает увеличение потребления миокардом кислорода, что, в свою оче-

редь, у здоровых сопровождается возрастанием его доставки путем увеличения коронарного кровотока. При атеросклеротическом поражении коронарных артерий возможность увеличения коронарного кровотока, адекватного возрастающей потребности миокарда в нем, ограничена; возникающее при этом несоответствие доставки кислорода и энергетических запросов сердечной мышцы лежит в основе патогенеза ИБС. Современные стандарты лечения пациентов с ИБС в основном ориентированы на использование средств нейрогуморальной модуляции (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ), гемодинамической поддержки (нитраты, антагонисты кальция) и других средств, улучшающих прогноз пациентов (статины, антитромбоцитарные средства) [2, 10, 15, 16]. Однако в условиях, когда базисные средства терапии уже реализовали свой потенциал и/или имеются клинические ограничения для их применения (гипотензия, брадикардия), существенную помощь в поддержке жизнеспособности ишемизированного органа могут оказать метаболические средства, повышающие эффективность использования кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, защищающие ткани от последствий оксидативного стресса при реперфузии. Метаболически активные агенты обладают антиишемическим эффектом за счет влияния на обменные процессы в миокарде [2, 10, 11, 14]. Механизм действия таких лекарственных средств непосредственно связан с энергообеспечением миокарда.

Клинические исследования мельдония были преимущественно посвящены оценке его противоишемического действия при стабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда. У большинства больных, получавших препарат в суточной дозе от 0,5 до 1,0 г в течение 1–3 недель, наблюдалось как уменьшение числа приступов стенокардии за сутки, так и возрастание толерантности к физической нагрузке, выразившееся в увеличении общей продолжительности велоэргометрической пробы до развития приступа ангинозных болей, достижении более высокого уровня мощности нагрузки и возраста-

нии величины анаэробного порога [5, 6, 9]. Полученные в настоящем исследовании результаты эффективности мельдония подтверждают упомянутые данные литературы.

Кроме того, полученные нами в настоящем исследовании данные о выраженном антиишемическом эффекте Тиотриазолина согласуются с имеющимися данными литературы [1, 3, 13]. Так, по данным В.А. Визира с соавторами (2010), полученным в многоцентровом рандомизированном исследовании, применение Тиотриазолина у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК уменьшало количество эпизодов ишемии за сутки на 53,9 %, общую длительность эпизодов ишемии за сутки — на 44 %, что достоверно больше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, принимавших плацебо на фоне базисной терапии [4].

По данным Г.В. Дзяка с соавторами (2010), применение Тиотриазолина в течение 30 дней на фоне базисной терапии у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией II–III ФК приводило к статистически достоверному уменьшению количества типичных приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина, которые принимали пациенты за неделю, в сравнении с начальными данными [7]. Уменьшение количества приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина, которые принимали больные за неделю, на заключительном визите в сравнении с исходным состоянием было достоверно выше в группе, которая получала Тиотриазолин, в сравнении с группой, которая получала плацебо. Кроме этого, применение Тиотриазолина приводило к статистически достоверному увеличению длительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм или ангиальной боли при проведении тредмил-теста по сравнению с исходными данными. Увеличение длительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм или ангиальной боли в группе пациентов, которые получали Тиотриазолин, было статистически достоверно выше, чем в группе пациентов, которые получали плацебо. Так, средняя продолжительность выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм или ангиальной боли в группе Тиотриазолина увеличилась в среднем на 1,9 мин (на 27,5 % в сравнении с исходным состоянием), в то время как в контрольной группе — на 0,8 мин (на 17,5 % в сравнении с исходным состоянием).

Отличием настоящего исследования от упомянутых выше является то, что группой контроля служила группа пациентов, принимавших не плацебо, а другой активный метаболический препарат: полученные данные напрямую сравнивались с эффективностью мельдония. При таком прямом сравнении показано, что степень снижения частоты приступов стенокардии, переносимость нагрузки при ВЭМ, а также число и длительность

приступов ишемии при суточном мониторинге ЭКГ при терапии Тиотриазолином уменьшались в большей степени, чем при применении другого активного метаболического лечения.

Ограничения настоящего исследования:

1. В группу Тиотриазолина были включены пациенты с ИБС с более тяжелым состоянием, что, возможно, определило немного большую антиишемическую эффективность препарата по сравнению с группой контроля.

2. Исследование выполнялось в одном центре, вследствие чего доказательность его несколько ниже по сравнению с многоцентровыми исследованиями.

Таким образом, в настоящем исследовании достигнута первичная конечная точка: показано более выраженное увеличение продолжительности выполнения физической нагрузки при ВЭМ на 2,45 мин при лечении Тиотриазолином по сравнению с мельдонием по указанным в протоколе схемам.

По вторичным конечным точкам показано, что доля пациентов, у которых произошло увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 и на 2 минуты при ВЭМ-тесте, в группах статистически не различалась, вероятно, из-за недостаточного размера выборки. При этом снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной на этапе 2-й и 4-й недели лечения, а снижение количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной группой на 4-й неделе лечения. В группе терапии Тиотриазолином к концу наблюдения на 30 % чаще наблюдалось уменьшение на 50 % количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мельдонием. Достоверных различий по частоте снижения на 50 % числа приступов стенокардии за неделю между группами не наблюдалось. Кроме того, в основной группе наблюдалось достоверное снижение как общего количества эпизодов ишемии за сутки (на 69 %), так и суммарной продолжительности эпизодов ишемии (на 21 %). В группе контроля динамика указанных показателей также была позитивной, однако недостоверной.

Выводы

1. В результате исследования была доказана превышающая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин, по сравнению с терапией, включающей мельдоний, по определенным настоящим протоколом схемам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного ВЭМ-теста по протоколу R. Bruce. Так, увеличение продолжительности нагрузки в основной груп-

пе было достоверно большим на 2,45 мин ($p = 0,031$), чем в контрольной группе.

2. Выявлено статистически высокодостоверное ($p < 0,001$) снижение показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (общее количество эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки) в основной группе (Тиотриазолин), в то время как изменение данных показателей в контрольной группе (мельдоний) было статистически незначимым.

3. Выявлены статистически достоверные различия между группами по изменению за период лечения показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру для общего количества эпизодов ишемии миокарда за сутки и суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки в пользу терапии Тиотриазолином ($p = 0,001$ и $p = 0,003$).

4. В основной группе (Тиотриазолин) было выявлено статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии за неделю и количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина через 2, 3 и 4 недели лечения по сравнению с данными за 1-ю неделю, что свидетельствует об эффективном влиянии применяемой терапии, включающей Тиотриазолин, на данные показатели.

5. В контрольной группе (мельдоний) выявлено статистически значимое снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за 3-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Изменение количества принятых таблеток нитроглицерина за 2-ю и 4-ю недели по сравнению с 1-й неделей статистически незначимо. Также статистически незначимо изменение количества приступов стенокардии за 2, 3 и 4-ю неделю по сравнению с 1-й неделей. Все это свидетельствует об недостаточно эффективном влиянии терапии, включающей мельдоний, на анализируемые показатели.

6. Снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе (Тиотриазолин) было достоверно большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на этапе 2-й недели ($p = 0,038$) и 4-й недели терапии ($p = 0,014$).

7. Снижение числа таблеток нитроглицерина, принятых за неделю, в основной группе (Тиотриазолин) было статистически значимо большим по сравнению с контрольной (мельдоний) на 4-й неделе лечения ($p = 0,012$).

8. Доля пациентов, у которых уменьшилось количество принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе (Тиотриазолин), статистически значимо выше ($p = 0,013$), чем в контрольной группе (мельдоний). Так, в основной группе доля таких пациентов составила 67,5 % (95% ДИ: 52,02–79,92 %), а в контрольной — 37,5 % (95% ДИ: 24,22–52,97 %).

9. Исследуемые препараты не оказывали отрицательного влияния на изменение витальных показателей

(ЧСС и АД), а также на изменение лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови и анализа мочи. Побочных реакций при проведении данного исследования зарегистрировано не было.

Список литературы

1. Альмухамбетова Р.К., Даулетбакова М.И., Жангелова Ш.Б. Эффективность цитопротективной терапии при ишемической болезни сердца // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 10-11.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных стабильной стенокардией // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 7, № 5. — С. 368-375.
3. Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Волошин М.А. та ін. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тиотриазоліну // *Клиническая фармакология*. — 2008. — № 13-14. — С. 10-12.
4. Визир В.А., Волошина И.Н., Демиденко А.В., Садовов А.С., Заика И.В. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования // *Запорожский медицинский журнал*. — 2010. — № 5. — С. 14-18.
5. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // *Ліки України*. — 2010. — № 8. — С. 99-101.
6. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — № 1. — С. 49-55.
7. Дзяк Г.В. Ефективність та переносимість тиотриазоліну у хворих на ІХС // Сіренко Ю.М. *Артеріальна гіпертензія та супутня патологія*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. — С. 290-295.
8. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. — 2000. — № 6. — С. 69-74.
9. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // *Фарматека*. — 2007. — № 3. — С. 81-84.
10. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. — Київ, 2008. — 64 с.
11. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. — К.: Наукова думка, 2008. — 514 с.
12. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения Милдронатом // *Тер. архив*. — 1999. — № 8. — С. 10-12.

13. Новак А.А., Дейнега В.Г., Шапран Н.Ф. Применение тиазидолина при восстановительном лечении в санатории больных ишемической болезнью сердца // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 60–62.

14. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот // Рациональная фармакотерапия. — 2008. — № 1. — С. 26–29.

15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice / G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al. // *Europ. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1601–1610.

16. Fox K., Garcia A., Ardissino et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text *The Task Force on the*

Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. — 2006. — V. 27. — P. 1341–1381.

17. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D. et al. Mildronate, an Inhibitor of Carnitine Biosynthesis, Induces an Increase in Gamma-Butyrobetaine Contents and Cardioprotection in Isolated Rat Heart Infarction // *J. Cardiovascular Pharmacology.* — 2006. — 48. — P. 314–319.

18. Conover W.J., Iman R.L. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics // *American Statistician.* — 1981. — 35. — 124–129.

19. Conover W.J., Iman R.L. Analysis of covariance using the rank transformation // *Biometrics.* — 1982. — 38. — 715–724.

Получено 10.05.12 □

Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Міхеєва К.В.,
Рековець О.Л.
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН
України
Бабіч П.Н.
ДП «Державний експертний центр» Міністерства
охорони здоров'я України, м. Київ

Sirenko Yu.N., Radchenko A.D., Mikheeva K.V.,
Rekovets O.L.
NSC «Institute of Cardiology named
after N.D. Strazhesko» NAMS of Ukraine
Babich P.N.,
SI «State Center for Expertise» of Ministry of Health
of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ
Й МЕЛЬДОНІУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ
НАПРУЖЕННЯ ІІ–ІІІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ:
РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ВІДКРИТОГО
ПОРІВНЯЛЬНОГО РАНДОМІЗОВАНОГО
ПАРАЛЕЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

**COMPARATIVE EFFICIENCY OF THIOTRIAZOLINUM
AND MELDONIUM IN PATIENTS WITH STABLE EFFORT
ANGINA II–III FUNCTIONAL CLASS:
RESULTS OF THE PROSPECTIVE OPEN
COMPARATIVE RANDOMIZED
PARALLEL STUDY**

Резюме. Метою дослідження стала оцінка ефективності й переносимості лікарського засобу Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій виробництва АТ «Галичфарм» і таблетки виробництва ВАТ «Київмедпрепарат», порівняно з лікарським засобом мельдоній (Мілдронат), розчин для ін'єкцій і капсули виробництва АТ «Гріндекс», у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІ–ІІІ ФК.

Summary. The aim of the study was to evaluate the effectiveness and tolerability of Thiotriazolinum, solution for injection produced by JSC Galychpharm, and tablets manufactured by OJSC Kyivmedpreparat, in comparison with meldonium (Mildronate), solution for injection and capsules, produced by JSC Grindex, in patients with stable effort angina II–III FC.

Матеріал и методи. У дослідження були включені 80 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження ІІ–ІІІ ФК, які отримували базову терапію. 40 із них (основна група) був призначений Тіотриазолін, розчин для ін'єкцій і таблетки, і ще 40 пацієнтів (група контролю) отримували мельдоній (Мілдронат), розчин для ін'єкцій і капсули. Розподіл пацієнтів по групах здійснювався на підставі методу простої рандомізації. Облік кількості приступів стенокардії на добу і таблеток нітрогліцерину, що приймалися, здійснювався на підставі щоденника пацієнта. Добове моніторування ЕКГ за Холтером проводили з аналізом кількості епізодів ішемії і сумарної тривалості епізодів ішемії за добу. Велоергометрію (ВЕМ) проводили за протоколом R. Bruce із поступовим збільшенням навантаження. Термін спостереження становив 30 днів. Первинний критерій оцінки ефективності — збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні ВЕМ.

Materials and methods. The study included 80 patients with stable effort angina II–III FC treated with basic therapy. 40 of them (intervention group) received Thiotriazolinum, solution for injection and tablets, and 40 patients (control group) received meldonium (Mildronate), solution for injection and capsules. The allocation of patients into groups was carried out on the basis of a simple method of randomization. Counting of angina attacks and nitroglycerin tablets consumed per day was performed on the basis of the patient's diary. 24-hour ECG Holter monitoring was performed with the analysis of the number of ischemic episodes and total duration of ischemic episodes per day. Bicycle exercise test was performed according to R. Bruce protocol, with a load gradual increase. Follow-up period was 30 days. The primary criterion for evaluating the effectiveness was increasing of the duration of exercise performed during bicycle exercise test.

Результати. У даному дослідженні досягнута первинна кінцева точка: показано більш виражене збільшення тривалості виконання фізичного навантаження при ВЕМ на 2,45 хв при лікуванні Тіотриазоліном порівняно з мельдонієм. За вторинними кінцевими точками показано, що частка пацієнтів, у яких збільшилася тривалість виконуваного фізичного навантаження на 1 і 2 хвилини при ВЕМ-тесті, у групах

Results. In this study the primary end point was achieved: it was shown the more evident increase of the duration of exercise performance during bicycle exercise test for 2.45 minutes in Thiotriazolinum group, compared with meldonium group. The secondary end points analysis showed that the proportion of patients with increased exercise duration performed more than 1 and 2 minutes during

статистично не відрізнялася, імовірно, через недостатній розмір вибірки. При цьому зниження кількості приступів стенокардії за тиждень в основній групі було статистично значимо більшим порівняно з контрольною групою на етапі 2-го і 4-го тижня лікування, а зменшення кількості таблеток нітрогліцерину, що приймаються, в основній групі було статистично значимо більшим порівняно з контрольною на 4-му тижні лікування. У групі терапії Тіотриазоліном до кінця спостереження на 30 % частіше спостерігалось зменшення на 50 % кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину порівняно з групою лікування мeldonієм. Достовірних відмінностей за частотою зниження на 50 % числа приступів стенокардії за тиждень між групами не спостерігалось. Крім того, в основній групі відзначалося достовірне зниження як загальної кількості епізодів ішемії за добу (на 69 %), так і сумарної тривалості епізодів ішемії (на 21 %). У групі контролю динаміка указаних показників також була позитивною, однак недостовірною. Досліджувані препарати не справляли негативного впливу на зміни параметрів гемодинаміки, а також на зміну лабораторних показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові й аналізу сечі. Побічних реакцій при проведенні даного дослідження зареєстровано не було.

Висновок. У результаті дослідження була доведена більша ефективність терапії, що включає Тіотриазолін, порівняно з терапією, що включає мeldonій, у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II–III ФК.

bicycle exercise test in groups was not statistically different, probably because of insufficient sample size. At the same time, reduction of the number of angina attacks per week in the intervention group was significantly larger compared with controls during the 2nd and 4th weeks of treatment, and reduction of nitroglycerin consumption in the intervention group was significantly greater compared with controls on the 4th week of treatment. In Thiotriazolinum group by the end of the observation period, the twofold decrease of nitroglycerin tablets taken was registered oftener by 30 %, compared with a group of meldonium. No significant difference in frequency of 50% reduction of the angina attacks number per week between the two groups was observed. In addition, in the thiotriazolinum group we observed a significant decrease in both total amount of ischemic episodes per day by 69 %, and the total duration of ischemia by 21 %. In the control group dynamics of those indices was also positive, however not significant. The investigated drugs did not have any impact on the hemodynamic parameters, as well as blood and urine analysis parameters. Adverse reactions/side effects during the study were not detected.

Conclusion. During the study better effectiveness of treatment, including Thiotriazolinum compared with therapy, including meldonium was shown in patients with stable effort angina II–III FC.