

УДК 616.127-005.8:616.635.3-085

DOI: 10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371

ТАЩУК В.К.¹, СОЛОБЮКОВА Н.А.², МАКАРОВ А.А.²¹ ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина² ООО «Артериум ЛТД», г. Киев, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИН® В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Резюме. Актуальность. Согласно руководству АСС/АНА краткосрочной целью лечения пациентов с нестабильной стенокардией является купирование ишемии и предотвращение связанных с ней явлений. Лекарственные средства (ЛС) метаболического действия, которые применяются в комплексной терапии с базисными кардиотропными средствами, позволяют повысить эффективность проводимого лечения в целом. Одним из таких лекарственных средств является Тиотриазолин®. **Цель исследования:** доказать более высокую эффективность терапии с применением лекарственного средства Тиотриазолин® (раствор для инъекций 25 мг/мл при курсовом применении в составе комплексной терапии) по сравнению с базисной терапией острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST. **Материалы и методы.** Клиническое исследование завершили 100 (в основной группе — 50, в контрольной группе — 50) пациентов с диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST». Главным показателем эффективности была комбинированная переменная, которая включала в себя оценку следующих показателей: увеличение ФВ по данным эхокардиографии более чем на 5 %; уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %. **Результаты.** Средняя оценка эффективности в основной группе составила 1,66 балла, а в контрольной — 0,74 балла ($p < 0,001$). Положительный эффект терапии, согласно шкале эффективности, наблюдался у 84 % пациентов основной группы и у 54 % пациентов контрольной группы. Наблюдались следующие статистически значимые ($p < 0,005$) изменения: суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки (ЭКГ по Холтеру) к окончанию курса лечения в основной группе снизилась на 26,91 %, а в контрольной — на 11,71 %; суточное количество желудочковых нарушений ритма сердца (ЭКГ по Холтеру) в основной группе снизилось на 34,45 %, в контрольной группе увеличилось на 30,70 %; конечно-диастолический объем в основной группе снизился на 5,44 %, в контрольной группе увеличился на 0,50 %; фракция выброса в основной группе увеличилась на 4,99 %, в контрольной группе снизилась на 0,53 %; ударный индекс в основной группе увеличился на 11,40 %, в контрольной группе — на 2,42 %. Все нежелательные реакции и явления были предвиденными и несерьезными. **Выводы.** Курсовое применение ЛС Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл производства ПАО «Галичфарм», Украина, в дополнение к базисной терапии ОКС без подъема сегмента ST статистически достоверно повышает эффективность терапии.

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти. Более 7 миллионов человек умирают ежегодно от ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8 % смертельных случаев от всех причин [16]. Каждый шестой мужчина и каждая седьмая женщина в Европе умирают от инфаркта мио-

карда (ИМ). Частота случаев госпитализации по поводу ИМ с элевацией сегмента ST различна в разных странах ЕС [13]. Наихудший прогноз при ИБС имеют именно нестабильные формы (нестабильная стенокардия (НС) и ИМ), которые объединяются понятием «острый коронарный синдром» (ОКС).

© «Медицина неотложных состояний», 2016

© Издатель Заславский А.Ю., 2016

© «Emergency Medicine», 2016

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2016

Для корреспонденции: Макаров Алексей Александрович, ООО «Артериум ЛТД», ул. Саксаганского, 139, г. Киев, 01032, Украина; e-mail: Aleksey.Makarov@arterium.ua

For correspondence: Aleksey Makarov, Arterium Ltd., Saksaganskogo st., 139, Kyiv, 01032, Ukraine; e-mail: Aleksey.Makarov@arterium.ua

Ишемия миокарда играет определяющую роль в патогенезе ОКС. Патологические процессы на тканевом и клеточном уровне, которые происходят при ОКС, получили название *ишемический каскад*. Коронарная окклюзия приводит к снижению перфузии миокарда, вследствие чего развивается клеточная гипоксия, нарушаются процессы метаболизма, возникает внутриклеточный ацидоз [1]. Более того, длительность ишемии миокарда является важнейшим патогенетическим фактором, обуславливающим клинический исход. Результаты исследований показали, что благоприятный клинический исход при НС с суммарной длительностью ишемии более 60 минут в сутки наблюдался только у 6 % пациентов. Ишемия суммарной длительностью менее 60 минут в сутки достоверно чаще ассоциировалась с благоприятным клиническим исходом. Таким образом, было показано, что мониторинг ишемии миокарда по Холтеру является достоверным инструментом прогнозирования клинического исхода при НС [12]. На протяжении 6-летнего периода наблюдения было обнаружено, что у пациентов с длительной ишемией (более 60 мин при холтеровском мониторинге) частота необходимости реваскуляризации и уровень летальности были значительно выше [14].

Другим фактором, влияющим на прогноз у пациентов с ОКС, является показатель сердечного выброса. Результаты масштабного исследования, включающего 7599 пациентов, показали, что сердечный выброс является мощным предиктором клинического исхода у лиц с сердечными заболеваниями ишемического генеза. Согласно результатам исследования снижение показателя фракции выброса на 10 % (менее 45 %) ассоциировалось с 39% ростом риска смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [15]. Эти данные были подтверждены в другом исследовании с участием 2275 пациентов, где было показано, что снижение фракции выброса ниже 50 % является достоверным предиктором увеличения летальности от ИМ и ОКС без подъема сегмента ST [11].

Также в значительной мере на клинический исход при ОКС влияют аритмии. В исследовании с участием 552 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых развилась желудочковая аритмия, наблюдалось коррелирующее с продолжительностью аритмии повышение 30-дневного и 6-месячного показателя смертности [1]. Эти данные были подтверждены в недавнем исследовании с участием 7930 пациентов с ОКС [11].

Согласно руководству АСС/АНА краткосрочной целью лечения пациентов с НС является купирование ишемии и предотвращение связанных с ней явлений [9]. Помимо оперативных вмешательств, для достижения данной цели применяют антиишемические, антитромбоцитарные лекарственные средства (ЛС) и антикоагулянты [7].

Помимо этого, существует группа ЛС метаболического действия, которые обычно применяются в комплексной терапии с базисными кардиотропными средствами, что позволяет повысить эффективность

проводимого лечения в целом. Особенностью этих препаратов является способность повышать энергосберегающую и энергосинтезирующую функцию клеток, при этом не влияя на центральную гемодинамику, и таким образом защищать кардиомиоциты. Одним из таких лекарственных средств является Тиотриазолин® [9].

Фармакологический эффект ЛС Тиотриазолин® у больных с ОКС обусловлен противоишемическим, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. Воздействие препарата реализуется за счет усиления компенсаторной активации анаэробного гликолиза и активации процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Воздействие ЛС Тиотриазолин® приводит к торможению процессов окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, уменьшению чувствительности миокарда к катехоламинам, предотвращению прогрессивного угнетения сократительной функции сердца, стабилизации и уменьшению соответственно зоны некроза и ишемии миокарда. Улучшение процессов метаболизма в миокарде, повышение его сократительной способности, помощь в нормализации сердечного ритма позволяют рекомендовать Тиотриазолин® в комплексной терапии больных с ОКС.

Цель исследования: доказательство превышающей эффективности терапии с применением лекарственного средства Тиотриазолин® (раствор для инъекций 25 мг/мл при курсовом применении в составе комплексной терапии) по сравнению с базисной терапией острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Исследование проводилось в период с 03.10.2012 по 06.05.2014.

Задачи исследования:

— оценить эффективность ЛС Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл при курсовом применении в составе комплексной терапии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST;

— изучить влияние ЛС Тиотриазолин® при курсовом применении в составе комплексной терапии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на продолжительность эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера, сократительную функцию миокарда, нормализацию сердечного ритма (уменьшение количества эпизодов желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца), количество и общую продолжительность эпизодов рецидивирования ангинозного болевого синдрома;

— оценить переносимость ЛС Тиотриазолин® и выявить возможные нежелательные реакции при его применении в составе комплексной терапии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены пациенты обоих полов в возрасте от 30 до 70 лет, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом: ОКС без подъема сегмента ST. Диагноз подтверждался наличием одного либо нескольких из следующих критериев:

1) наличие затяжного приступа ангинозной боли длительностью более 15 минут, не купирующегося приемом нитроглицерина, в покое;

2) горизонтальная либо косонисходящая депрессия сегмента ST на 1 мм и более относительно изоэлектрической линии на протяжении не менее 0,08 с в точке j в 2 и более отведениях ЭКГ и/или: инверсия зубца T > 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R; и/или появление патологических зубцов Q/QS в 2 и более отведениях ЭКГ;

3) повышение в крови содержания биохимических маркеров повреждения миокарда в течение 4–24 часов от момента возникновения ангинозного приступа: тропонинов T или I и/или МВ-фракции креатинфосфокиназы.

Критериями исключения из исследования были:

1) возникновение у пациента в ходе исследования серьезных и/или непредвиденных нежелательных явлений/реакций, требующих отмены исследуемого препарата;

2) ИМ с подъемом сегмента ST;

3) возникновение в ходе исследования острого заболевания или состояния, которое, по мнению врача, требует исключения пациента из исследования;

4) возникновение в ходе исследования необходимости в проведении коронарной реваскуляризации посредством эндоваскулярных и хирургических методов лечения;

5) значительное ухудшение общего состояния в период исследования;

6) индивидуальная непереносимость исследуемого ЛС;

7) решение пациента прекратить участие в исследовании и отзыв им письменного информированного согласия на участие в исследовании;

8) нарушение пациентом процедур, предусмотренных Протоколом исследования, несоблюдение режима приема рекомендованной терапии и/или режима лечебного учреждения.

Дизайн исследования: открытое, сравнительное, международное, многоцентровое.

Количество пациентов, рандомизированных в исследование, — 106 (в основной группе — 55, в контрольной группе — 51): на клинической базе в Российской Федерации — 20; на клинических базах Украины — 86.

В ходе исследования 6 пациентов прекратили свое участие. Один пациент — по причине своего решения прекратить участие; 1 пациент — по причине выявленного при мониторинге несоответствия критериям включения/невключения; 2 пациента — по причине индивидуальной непереносимости исследуемого лекарственного средства в виде крапивницы (у 1-го пациента) и лихорадки (гипертермия до 39 °С у 2-го пациента); 1 пациент — по причине значительного ухудшения общего состояния; 1 пациент — по причине развития серьезной непредвиденной нежелательной реакции — смерти (причинно-следственная связь с введением исследуемого препарата отсутствовала; по результатам патологоанатомического исследования причиной смерти пациента была сер-

дечно-сосудистая недостаточность, острый трансмуральный ИМ переднебоковой стенки вследствие тромбоза коронарных артерий). Таким образом, в ходе исследования свое участие прекратили 5,7 % рандомизированных пациентов.

Количество пациентов, завершивших участие в исследовании, — 100 (в основной группе — 50, в контрольной группе — 50): на клинической базе в РФ — 20; на клинических базах Украины — 80.

В исследование были включены и рандомизированы в соотношении 1 : 1 пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, соответствующие всем критериям включения и не имеющие критериев невключения. Распределение пациентов в сравниваемые группы проводилось централизованным методом по телефону. Тип рандомизации — простой. Схема рандомизации была сгенерирована с использованием встроенного генератора случайных чисел программного средства MS Excel. Таким образом, рандомизация проводилась вне места проведения клинических испытаний и исследователь не мог влиять на процесс рандомизации.

Продолжительность участия каждого пациента в исследовании составила не более 17 суток. Из них скрининг продолжался 1 ± 2 дня, промежуточная оценка проводилась на 7-е сутки от рандомизации, комплексная терапия продолжалась 14 дней.

В ходе исследования было проведено 4 визита пациентов.

Визит 1 (V1) — скрининг (1-е сутки, продолжительностью не более 24 часов), предварительная оценка критериев включения/невключения, первичный объективный осмотр пациентов, назначение процедур скрининга.

Визит 2 (V2) — 1-е сутки — рандомизация: анализ результатов скрининга, включение пациентов в исследование, регистрация базисной терапии, назначение исследуемого препарата пациентам основной группы.

Визит 3 (V3) — 7-е сутки — промежуточная оценка эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин®.

Визит 4 (V4) — 14-е сутки — завершение комплексной терапии и исследования в целом, оценка эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин®.

У пациентов оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), частоту дыхания (ЧД). Артериальное давление измерялось на одной и той же руке по общепринятой методике Короткова сертифицированным прибором.

Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводилась на бумажном носителе на каждом визите. При проведении суточного мониторинга ЭКГ по методу Холтера регистрировались и анализировались суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда в сутки, а также суточное количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца. Обследование проводилось на визитах V2 и V4. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ)

оценивались следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ). Обследование проводилось на визитах V2 и V4.

Анализ лабораторных исследований включал клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты и скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (креатинин, общий холестерин, глюкоза, билирубин общий, билирубин прямой, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), общий анализ мочи (удельный вес, белок, сахар, лейкоциты, эритроциты). Все показатели определялись на визитах V1, V3, V4.

Для регистрации количества и продолжительности ангинозных приступов использовался дневник пациента.

Базисная терапия всех пациентов включала: наркотические анальгетики (по показаниям — для купирования болевого синдрома), седативные препараты (по показаниям), нитраты, β -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, антитромботические препараты, антиагреганты, гиполипидемические препараты (статины); ЛС для антиаритмической терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны)/комбинированные ингибиторы АПФ.

Лечение сопутствующих заболеваний, если они не являлись критерием невключения в исследование, проводилось по обычной схеме, при этом сопутствующие препараты не должны были относиться к средствам, запрещенным протоколом исследования. Дозы лекарственных препаратов сопутствующей терапии были неизменными на протяжении всего исследования. Женщины, включенные в исследование и принимающие гормональные контрацептивы, продолжали прием этих препаратов на протяжении всего исследования.

В дополнение к базисной терапии пациенты основной группы получали по схеме исследуемый препарат Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл (АО «Галичфарм», Украина) по схеме: в течение первых 7 суток — по 4 мл (100 мг) внутривенно медленно 3 раза в день со скоростью 2 мл/мин, в течение последующих 7 суток — по 4 мл внутримышечно 2 раза в день. На протяжении всего исследования был запрещен прием любых ЛС или диетических добавок либо гомеопатических препаратов, влияющих на метаболизм миокарда: препараты триметазидина дигидрохлорида, препараты этилметилгидроксипиридина сукцината, мельдония, левокарнитина, кокарбоксилазы, инозина, натрия аденозинтрифосфата (АТФ), L-аргинина, кверцетин, кардонат, фосфокреатин (неотон) и др. в течение 1 месяца до включения в исследование.

Результаты анализа исходной однородности групп показали, что группы статистически значимо не различались по возрасту ($p = 0,800$), массе тела ($p = 0,899$), росту ($p = 0,924$) и ИМТ ($p = 0,848$). Также группы были однородны по следующим показателям суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру: суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки для V2 ($p = 0,137$); суточное количество наджелудочковых нарушений ритма сердца для V2 ($p = 0,151$); суточное количество желудочковых нарушений ритма сердца для V2 ($p = 0,945$) и ЭхоКГ: КДО ($p = 0,969$), КСО ($p = 0,518$), ФВ ($p = 0,551$), УИ ($p = 0,717$), СИ ($p = 0,376$). Не было выявлено статистических различий между группами по средним показателям АД (САД и ДАД), ЧСС и ЧД, а также по сопутствующим и перенесенным заболеваниям.

Сравнительный анализ групп по базисной терапии приведен в табл. 1. При анализе рассматривались только те препараты, которые были назначены или их прием продолжался на визите V2, и те, которые продолжали приниматься на визите V3.

Таким образом, можно констатировать, что различий между группами по применяемой базисной

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа групп по базисной терапии

| Фармакотерапевтическая группа | Основная (n = 50) | | Контрольная (n = 50) | | p* |
|--|-------------------|----|----------------------|----|-------|
| | n | % | n | % | |
| Ингибиторы АПФ | 30 | 60 | 31 | 62 | 1,000 |
| Гиполипидемические препараты (статины) | 45 | 90 | 47 | 94 | 0,712 |
| β -адреноблокаторы | 32 | 64 | 41 | 82 | 0,072 |
| Антитромботические препараты | 36 | 72 | 38 | 76 | 0,820 |
| Антиагреганты | 47 | 94 | 45 | 90 | 0,712 |
| Нитраты | 33 | 66 | 33 | 66 | 1,000 |
| Диуретики | 6 | 12 | 10 | 20 | 0,413 |
| Антагонисты кальция | 9 | 18 | 5 | 10 | 0,387 |
| Комбинированные ингибиторы АПФ | 2 | 4 | 6 | 12 | 0,269 |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II | 2 | 4 | 6 | 12 | 0,269 |
| Антиаритмическая терапия | 0 | 0 | 2 | 4 | 0,495 |

Примечание: * — вычислено при помощи точного критерия Фишера или критерия «хи-квадрат» Пирсона с поправкой Йейтса.

терапии выявлено не было. Принимаемые препараты были разрешены протоколом исследования.

Главным показателем эффективности в данном исследовании была комбинированная переменная, шкала которой определялась в баллах от 0 до 3 (табл. 2).

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании объективных данных, данных о побочных реакциях и динамике лабораторных показателей.

Статистический анализ

Обоснование размера выборки. На основании математического моделирования возможных результатов было сделано предположение, что в результате испытания величина различий между группами (разность средних) может составить 0,6 балла ($\epsilon = 0,6$).

Величина дисперсии (на основании результатов моделирования) была взята равной 0,8 ($\sigma^2 = 0,8$).

Также в данном исследовании предполагалось, что уровень значимости $\alpha = 0,05$ (двусторонний); граничная величина ошибки второго рода $\beta = 0,2$ (что позволяет достичь 80% статистической мощности исследования). Объем выборки для доказательства превышающей эффективности при количественной главной переменной может быть оценен при помощи следующего выражения:

$$n_{\text{контрольная}} = k \cdot n_{\text{основная}};$$

$$n_{\text{основная}} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \times \sigma^2 \times (i + i/k)}{(\epsilon - \delta)^2},$$

где z_{α} и z_{β} — соответствующие процентные точки СНР; δ — величина клинически значимых разли-

чий; ϵ — предполагаемая величина различий между группами по главной переменной (разность значений средних арифметических исходя из предположения, что данные распределены нормально); σ^2 — дисперсия; k — коэффициент при разном количестве пациентов в группах; i — количество пациентов, которое планируется включить в основную и контрольную группу соответственно; α — граничная величина ошибки 1-го рода (уровень значимости); β — граничная величина ошибки 2-го рода.

Выполненные расчеты показали, что для выявления задекларированных различий между группами (основная и контрольная) и обеспечения 80% статистической мощности исследования с учетом возможного выбывания пациентов в данное исследование требовалось рандомизировать:

- в основную группу (Тиотриазолин® + базисная терапия) 50 пациентов;
- в контрольную группу (базисная терапия) 50 пациентов;
- всего 100 пациентов.

Анализ эффективности в группах при нормальном распределении сравниваемых значений 4-го визита со 2-м визитом производился при помощи критерия Стьюдента для парных данных. Если же различия не распределены нормально, то выполнялось сравнение при помощи критерия знаковых рангов Уилкоксона.

Анализ эффективности в группах для главной переменной при нормальном распределении производился при помощи критерия Стьюдента или с помощью критерия Манна — Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения

Таблица 2. Шкала главной переменной эффективности

| Баллы | Выраженность эффекта | Описание |
|-------|----------------------|--|
| 3 | Сильно выражен | Выполнение всех трех условий одновременно: — увеличение ФВ по данным ЭхоКГ более чем на 5 %; — уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; — уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 % |
| 2 | Умеренно выражен | Выполнение одновременно двух из приведенных ниже условий: — увеличение ФВ по данным ЭхоКГ более чем на 5 %; — уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; — уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 % |
| 1 | Слабо выражен | Выполнение одного из приведенных ниже условий: — увеличение ФВ по данным ЭхоКГ более чем на 5 %; — уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; — уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 % |
| 0 | Нет эффекта | Невыполнение ни одного из перечисленных условий: — увеличение ФВ по данным эхокардиографии более чем на 5 %; — уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; — уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 % |

данных в группах посредством критерия Шапиро — Уилка. Для второстепенных (вторичных) количественных переменных, если группы статистически неразличимы на 2-м визите по определенному показателю, выполняли сравнение групп при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна — Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах посредством критерия Шапиро — Уилка.

Если группы статистически различались на 2-м визите по определенному показателю, выполняли ковариационный анализ по модели: зависимая переменная — анализируемый показатель, фактор «группа» — фиксированный (уровни: «основная» и «контрольная»), ковариата — значения соответствующего показателя для Т визита 2 с последующим применением контрастного анализа (уровень «контрольная» = референтный). Нормальность остатков ДА проверялась при помощи критерия Шапиро — Уилка.

Уровни значимости для критерия Шапиро — Уилка равнялись 0,01, для остальных критериев — 0,05.

Результаты

Результаты анализа эффективности в группах по главной переменной методами описательной статистики приведены в табл. 3.

В дальнейшем был выполнен анализ с учетом соответствия категории эффективности количеству баллов. Результаты анализа приведены в табл. 4.

В соответствии со шкалой главной переменной эффективности положительный результат терапии наблюдался у 84 % пациентов основной группы и только у 54 % больных контрольной группы. Это позволяет сделать вывод о большей эффективности комплексной терапии с применением препарата Тиотриазолин® (раствор для инъекций 25 мг/мл) по сравнению с базисной терапией пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (согласно главной переменной эффективности).

Относительное изменение параметров, оцениваемых на основании результатов суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера и данных ЭхоКГ на визите V4 по сравнению с визитом V2, приведены в табл. 5. На основании результатов статистического анализа (при помощи критерия Манна — Уитни) были сделаны следующие выводы: 1) суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по методу Холтера к окончанию курса лечения в основной группе снизилась статистически значительно больше ($p = 0,006$), чем в контрольной группе; 2) суточное количество желудочковых нарушений ритма сердца в основной группе к окончанию курса лечения снизилось статистически значительно больше ($p = 0,013$), чем в контрольной группе; 3) КСО в основной группе увеличился статистически значительно больше ($p = 0,001$), чем в контрольной группе; 4) ФВ в основной группе увеличилась статистически значительно больше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе; 5) УИ в основной группе увеличился статистически значительно больше ($p = 0,007$), чем в контрольной группе.

В оценку переносимости были включены все пациенты, которые хотя бы раз получали предлагаемое лечение. Поэтому в анализ переносимости было включено 106 пациентов. В процессе лечения исследуемым ЛС не было выявлено клинически значимых отрицательных изменений анализируемых витальных показателей, лабораторных показателей клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи. Было выявлено статистически значимое снижение в сторону нормализации уровня глюкозы в крови в основной группе.

В основной группе было зарегистрировано 9 не-серьезных нежелательных реакций/нежелательных явлений (НР/НЯ) у 6 пациентов (10,91 %), из них 2 НР/НЯ у 2 (3,64 %) пациентов имели вероятную причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. Остальные 7 НР/НЯ у 5 (7,27 %) пациентов не были связаны с приемом исследуемого препарата.

Таблица 3. Эффективность применения комбинированной (с добавлением препарата Тиотриазолин®) и базисной терапии в группах по главной переменной

| Группа | n | Среднее значение, баллы | p |
|-------------|----|-------------------------|----------|
| Основная | 50 | 1,66 | < 0,001* |
| Контрольная | 50 | 0,74 | |

Примечание: * — вычислено с использованием критерия Манна — Уитни.

Таблица 4. Результаты качественного анализа эффективности в группах

| Переменная | Категория | Основная группа | | Контрольная группа | | Достигнутый уровень значимости |
|---------------|------------------|-----------------|------|--------------------|------|--------------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Эффективность | Нет эффекта | 8 | 16,0 | 23 | 46,0 | p < 0,001* |
| | Слабо выражен | 13 | 26,0 | 17 | 34,0 | |
| | Умеренно выражен | 17 | 34,0 | 10 | 20,0 | |
| | Сильно выражен | 12 | 24,0 | 0 | 0,0 | |
| | Всего | 50 | 100 | 50 | 100 | |

Примечание: * — вычислено при помощи точного критерия Фишера.

Таблица 5. Относительное изменение параметров, оцениваемых на основании результатов суточного мониторинга ЭКГ по методу Холтера и данных ЭхоКГ на V4 по сравнению с V2, %

| Параметр | Группа | | Достигнутый уровень значимости при сравнении между группами |
|---|----------|-------------|---|
| | Основная | Контрольная | |
| Суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда за сутки | -26,91 | -11,71 | 0,006 |
| Суточное количество наджелудочковых нарушений ритма сердца | -51,76 | -26,58 | 0,06 |
| Суточное количество желудочковых нарушений ритма сердца | -34,45 | 30,70 | 0,013 |
| КДО | 1,37 | 1,74 | 0,738 |
| КСО | -5,44 | 0,50 | 0,001 |
| ФВ | 4,99 | -0,53 | < 0,001 |
| УИ | 11,40 | 2,42 | 0,007 |
| СИ | 3,38 | 9,42 | 0,809 |

В основной группе среди НР/НЯ — 1 у 1 (1,86 %) пациента имело умеренную степень тяжести и 8 НР/НЯ у 5 (11,0 %) пациентов имели легкую степень тяжести.

В контрольной группе было выявлено 1 НР/НЯ у 1 (1,96 %) пациента, которое было не связано с лечением и имело легкую степень тяжести.

Общая оценка переносимости проводилась исследователем для каждого пациента по категориальной шкале. Согласно полученным данным, хорошая переносимость (критерием которой было отсутствие патологических изменений, клинически значимых отклонений, а также отсутствие НР/НЯ, связанных с приемом ЛС) комплексной терапии наблюдалась у 96,4 % пациентов основной группы и базисной терапии — у 100 % пациентов контрольной группы.

Различия между группами были статистически и клинически незначимыми ($p = 0,816$).

Обсуждение результатов исследования

Исследуемый препарат Тиотриазолин® раствор для инъекций (ПАО «Галичфарм», Украина) зарегистрирован в Украине и большинстве стран СНГ. Патогенетические аспекты действия Тиотриазолина® известны и базируются на представленных на рис. 1 факторах реализации через системы red/oxi-регуляции.

В докладе на Европейском конгрессе кардиологов 2016 года Akos Koller (Будапешт, Венгрия) подчеркнул необходимость поиска влияний на микрососудистую коронарную ишемию, когда адаптация сосудистой сети достигнута, а ишемия сохраняется, то есть зона дальнейшего влияния предполагает влияние на избыточную продукцию свободных радикалов в условиях повреждения миокардиальной ДНК, потери АТФ, разъединения коронарного кровообращения и работы сердца, что, собственно, и лежит в основе исследования эффективности препарата Тиотриазолин® (рис. 1) в собственном исследовании.

Обоснованием применяемой дозировки препарата Тиотриазолин® были данные об успешном применении данного ЛС в проведенных в Украине клинических исследованиях. Путь введения препарата

обусловлен более высокой эффективностью парентеральных форм при лечении острых состояний, необходимостью соблюдения больными с ОКС режима, а также минимизацией лекарственного воздействия на желудочно-кишечный тракт в остром периоде.

Общая длительность терапии исследуемым ЛС определялась результатами проведенных ранее клинических исследований в кардиологической практике, которые показали, что минимально эффективная продолжительность терапии лекарственным средством Тиотриазолин® составляет около 2 недель.

Многолетний опыт клинического применения инъекционной формы препарата Тиотриазолин® доказывает его высокую эффективность и демонстрирует оптимальный профиль безопасности, обосновывая тем самым необходимость широкого применения данного ЛС [12].

Выбор конечных точек в проведенном клиническом исследовании обоснован клинической значимостью влияния длительности ишемии [12, 14], нарушения ритма [1, 10], а также показателя ФВ [11, 15] на исход ОКС.

В ходе проведенного нами исследования показано, что у пациентов, при лечении которых применяли препарат Тиотриазолин®, средние значения главной комбинированной переменной были достоверно выше, чем в группе контроля (1,66 и 0,74

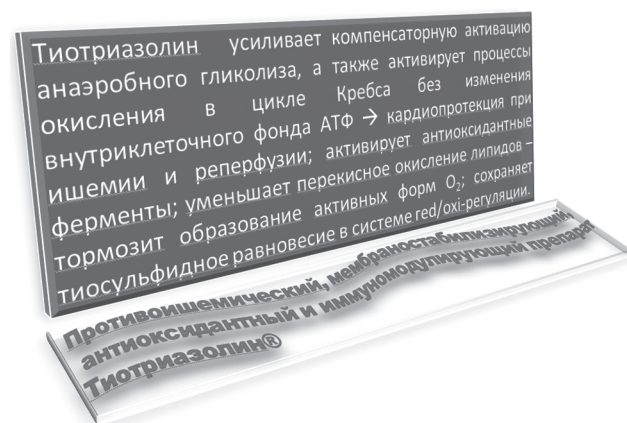


Рисунок 1. Тиотриазолин® и системы red/oxi-регуляции

балла соответственно, $p < 0,001$). При суточном мониторинговании ЭКГ по методу Холтера было продемонстрировано, что при применении ЛС Тиотриазолин® наблюдались достоверно лучшие показатели уменьшения продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки, чем в контрольной группе. Подобные результаты применения ЛС Тиотриазолин® были получены и в других исследованиях [4, 6, 7]. Особо следует выделить тот факт, что данное исследование подтвердило антиаритмические свойства ЛС Тиотриазолин®. У пациентов, принимавших исследуемое ЛС, наблюдалось достоверное уменьшение количества желудочковых нарушений ритма в сутки к окончанию курса по сравнению с пациентами, принимавшими базисную терапию.

При применении ЛС Тиотриазолин® наблюдалось улучшение показателей ЭхоКГ, а именно КСО, ФВ, УИ. Подобные результаты были получены и другими исследователями [2, 3, 5].

Полученные позитивные результаты исследования во многом объясняются фармакодинамикой ЛС, а именно его способностью к усилению компенсаторной активации анаэробного гликолиза и активации процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда аденозинтрифосфата.

Заключение

1. В результате проведенного исследования была доказана превышающая эффективность комплексной терапии острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST с применением препарата Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл (увеличение фракции выброса по данным эхокардиографии более чем на 5 %; уменьшение суммарной продолжительности эпизодов ишемии миокарда за сутки по данным суточного мониторингования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %; уменьшение количества желудочковых нарушений ритма сердца за сутки по данным суточного мониторингования ЭКГ по методу Холтера не менее чем на 10 %).

2. Средняя оценка эффективности в основной группе составила 1,66 балла (СО = 1,02 балла), а в контрольной — 0,74 балла (СО = 0,78 балла). Медиана составила 2 балла в основной группе и 1 балл в контрольной группе. Различия между группами были достоверными ($p < 0,001$) в пользу основной группы.

3. Положительный эффект от терапии, согласно шкале эффективности, наблюдался у 84 % пациентов основной группы и только у 54 % пациентов контрольной группы.

4. Препарат Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл не влиял на витальные параметры, на лабораторные показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, что свидетельствует о его хорошей переносимости, которая наблюдалась у 96,4 % пациентов основной группы. Все нежелательные реакции и явления были предвиденными и несерьезными.

5. Рекомендуются курсовое применение препарата Тиотриазолин® раствор для инъекций 25 мг/мл (ПАО «Галичфарм», Украина) в комплексной тера-

пии пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в течение 1–7 суток по 4 мл (100 мг) внутривенно медленно 3 раза в день со скоростью 2 мл/мин, в дальнейшем — по 4 мл (100 мг) внутримышечно 2 раза в день, в общем — до 14 суток.

Список литературы

1. Гелис Л.Г. Основные аспекты патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / Л.Г. Гелис // *Медицинские новости*. — 2003. — № 9. — С. 27-32
2. Бобров В.А. Клиническое испытание препарата Тиотриазолин у больных острым инфарктом миокарда / В.А. Бобров, И.К. Следзевская, Л.С. Мхитарян, А.Н. Пархоменко. — К.: Фарм. комитет МЗ Украины, 1993. — 15 с.
3. Лоллини В.А. Применение тиотриазолина у больных с острым инфарктом миокарда / В.А. Лоллини, Т.Ф. Лысенко, Л.Г. Андалова [и др.] // *Медицинские новости*. — 2008. — № 11. — С. 65-66.
4. Нетьяженко В.З. Роль препаратов метаболического действия в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда / В.З. Нетьяженко, Т.Д. Залевская // *режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/6390>*
5. Поливода С.Н. Отчет о клинических испытаниях препарата тиотриазолин у больных постинфарктной стенокардией / С.Н. Поливода. — Запорожье, 1993. — 122 с.
6. Оценка клинической эффективности и переносимости Тиотриазолина у больных с нестабильной стенокардией / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, В.П. Шпак [и др.] // *Укр. терапевт.* — 2009. — № 1. — С. 19-24.
7. Применение тиотриазолина в лечении больных острым коронарным синдромом / В.М. Боборыкин, М.С. Абдылаев, З.А. Жумашева [и др.] // *Медицина*. — 2011. — № 6. — С. 7-13.
8. Al-Khatib S.M. Sustained Ventricular Arrhythmias Among Patients with Acute Coronary Syndromes with no ST-Segment Elevation Incidence, Predictors, and Outcomes / S.M. Al-Khatib, C.B. Granger, Y. Huang [et al.], K.L. Lee // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106, № 3. — P. 309-312.
9. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E. Jr, Ganiats T.G., Holmes D.R. Jr, Jaffe A.S., Jneid H., Kelly R.F., Kontos M.C., Levine G.N., Liebson P.R., Mukherjee D., Peterson E.D., Sabatine M.S., Smalling R.W., Zieman S.J. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. — 2014. — 130. — e344-e426.
10. Hersi A. Shortterm and longterm mortality associated with ventricular arrhythmia in patients hospitalized with acute coronary syndrome: findings from the Gulf RACE registry-2 / A. Hersi, K.F. Alhabib, A.A. Alsheikh // *Coron. Artery. Dis.* — 2013. — Vol. 24 (2). — P. 1604.
11. Mancini G.B.J. Prognostic Importance of Coronary Anatomy and Left Ventricular Ejection Fraction Despite Optimal Therapy / G.B.J. Mancini, P.M. Hartigan // *Am. Heart J.* — 2013. — Vol. 166. — P. 481-487.
12. Nademanee K. Prognostic Significance of Silent Myocardial Ischemia in Patients With Unstable Angina / K. Nademanee, V. Intarachot, M.A. Josephson [et al.] // *JACC*. — 1987. — Vol. 10. — P. 1-9.

13. *Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries* / P. Widimsky, W. Wijns, J. Fajadet [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 943-957.

14. *Romeo F. Unstable Angina: Role of Silent Ischemia and Total Ischemic Time (Silent Plus Painful Ischemia), a 6-Year Follow-Up* / F. Romeo, G.M.C. Rosano, E. Martuscelli, A. Valente, A. Reale // *JACC.* — 1992. — Vol. 19, № 6. — P. 1173-9.

15. *Scott D. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients* / Scott D. Solomon, MD; Nagesh Anavekar, MD; Hicham Skali John [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 3738-3744.

16. *WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, режим доцмйна: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>*

Получено 20.10.2016 ■

Ташук В.К.¹, Солобюкова Н.А.², Макаров А.А.²

¹ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

²ТОВ «Артеріум ЛТД», м. Київ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІН® У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST

Резюме. Актуальність. Згідно з керівництвом ACC/AHA короткостроковою метою лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією є купірування ішемії і запобігання пов'язаним із нею явищам. Лікарські засоби (ЛЗ) метаболічної дії, що застосовуються в комплексній терапії з базисними кардіотропними засобами, дозволяють підвищити ефективність проведеного лікування в цілому. Одним із таких лікарських засобів є Тіотриазолін®. **Мета дослідження:** доказ більш високої ефективності терапії із застосуванням лікарського засобу Тіотриазолін® (розчин для ін'єкцій 25 мг/мл при курсовому застосуванні в складі комплексної терапії) у порівнянні з базисною терапією гострого коронарного синдрому (ГКС) без підйому сегмента ST. **Матеріали та методи.** Клінічне дослідження завершили 100 (в основній групі — 50, у контрольній групі — 50) пацієнтів із діагнозом «ОКС без підйому сегмента ST». Головним показником ефективності була комбінована змінна, що містила у собі оцінку наступних показників: збільшення ФВ за даними ехокардіографії більш ніж на 5 %; зменшення сумарної тривалості епізодів ішемії міокарда за добу за даними добового моніторингу ЕКГ за методом Холтера не менше ніж на 10 %; зменшення кількості шлуночкових порушень ритму серця за добу за даними добового моні-

тування ЕКГ за методом Холтера не менше ніж на 10 %. **Результати.** Середня оцінка ефективності в основній групі склала 1,66 бала, а в контрольній — 0,74 бала ($p < 0,001$). Позитивний ефект терапії, відповідно до шкали ефективності, спостерігався у 84 % пацієнтів основної групи і у 54 % пацієнтів контрольної групи. Спостерігалися такі статистично значущі ($p < 0,005$) зміни: сумарна тривалість епізодів ішемії міокарда за добу (ЕКГ по Холтеру) до закінчення курсу лікування в основній групі знизилася на 26,91 %, а в контрольній — на 11,71 %; добова кількість шлуночкових порушень ритму серця (ЕКГ по Холтеру) в основній групі знизилася на 34,45 %, у контрольній групі збільшилася на 30,70 %; кінцево-діастолічний об'єм в основній групі знизився на 5,44 %, у контрольній групі збільшився на 0,50 %; фракція викиду в основній групі збільшилася на 4,99 %, у контрольній групі знизилася на 0,53 %; ударний індекс в основній групі збільшився на 11,40 %, у контрольній групі — на 2,42 %. Усі небажані реакції і явища були передбачуваними і несерйозними. **Висновки.** Курсове застосування ЛЗ Тіотриазолін® розчин для ін'єкцій 25 мг/мл виробництва ПАТ «Галичфарм», Україна, на додаток до базисної терапії ОКС без підйому сегмента ST статистично достовірно підвищує ефективність терапії.

V.K. Tashchuk¹, N.A. Solobiukova², A.A. Makarov²

¹HSEI «Bukovinean State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

²Arterium, Ltd, Kyiv, Ukraine

EFFECTIVENESS OF THIOTRIAZOLIN IN A COMPLEX TREATMENT OF THE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST ELEVATION

Abstract. Background. According to ACC/AHA guidelines the short-term goal of the treatment of the patients with unstable angina is a relief of ischemia and prevention of ischemia associated events. Drugs with metabolic action used in a complex therapy along with the basic cardiotropic agents allow enhance the effectiveness of the treatment applied in whole. One of these medications is Thiotriazolin. The **aim of the study** is to prove more evident effectiveness of the treatment included Thiotriazolin (solution for injections, 25 mg/ml, for a course combined therapy) compared to the standard therapy of acute coronary syndrome (ACS) without ST elevation. **Materials and methods.** A hundred patients with ACT without ST elevation ended the clinical study (the basic group — 50 people, the control group — 50 people). The main performance indicator was a complex variable included assessment of the following parameters: increased ejection fraction by echo-cardiography over 5 %; reduced overall length of myocardial ischemia episodes within a day by daily ECG Holter monitoring data not less than 10 %; reduced number of ventricular fibrillations by daily ECG Holter monitoring not less than 10 %. **Results.** The

average effectiveness in the basic group was 1.66 points, in the control one — 0.74 points ($p < 0.001$). The positive effect of the therapy by effectiveness scale was in 84 % and 54 % patients of the basic and control groups, respectively. The following statistically significant changes were revealed: overall length of myocardial ischemia episodes within a day (ECG by Holter) reduced by 26.91 and 11.71 % to the end of the study in the basic and control groups, respectively; daily number of ventricular fibrillations (ECG by Holter) reduced by 34.45 and 30.70 % in the basic and control groups, respectively; end-diastolic volume decreased by 5.44 % in the basic group and increased by 0.5 % in the control group; ejection fraction enhanced by 4.99 % in the basic group and decreased by 0.53 % in the control group; systolic output index increased by 11.40 % and 2.42 % in the basic and control groups, respectively. All adverse reactions and events were predicted and non-serious. **Conclusion.** Course usage of Thiotriazolin, solution for injection, 25 mg/ml, produced by PC Galychfarm, Ukraine, as an element of a standard therapy of ACS without ST elevation statistically significant raises the effectiveness of the treatment.