

УДК 616.379-008.64-08:617.586

ТАЩУК В.К., МАКОВИЙЧУК І.О., ТУРУБАРОВА-ЛЕУНОВА Н.А., ІЛАЩУК Т.О., ПОЛІЩУК О.Ю., ІВАНЧУК П.Р.
Буковинський державний медичний університет, КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер»

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТІОТРИАЗОЛІНУ[®] ТА ТРИМЕТАЗИДИНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ II–III ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ

Стан здоров'я народу України є надзвичайно актуальною проблемою теоретичної і практичної медицини, оскільки не лише обґрунтований питаннями об'єктивізації діагностики і лікування, а й зумовлений суспільними явищами, пов'язується з високою кардіологічною смертністю, особливо серед осіб працездатного віку, значним внеском інвалідизації та зменшенням середньої тривалості життя, що менша в середньому на 10 років порівняно з країнами Євросоюзу. За прогнозом, до 2030 року близько 25 млн осіб у світі можуть померти від хвороб серця та інсульту, які за прогнозами залишаться основними причинами смерті [2, 5, 6].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) у наш час є причиною кожного третього випадку смерті у світі та посідають перше місце у структурі смертності громадян України [6]. Переважаючою причиною смерті при ішемічній хворобі серця (ІХС) є атеросклеротичний кардіосклероз, що становить 78 % випадків серед усього населення і половину — серед працездатного [2, 5, 6, 22].

Сучасні підходи до лікування хворих на ІХС залишаються надзвичайно актуальними з огляду на 17 млн щорічних смертей від ІХС, що становить 54 % пацієнтів у структурі смертності від ССЗ, і наявний високий загальний ризик розвитку в майбутньому серцево-судинної події в даній категорії пацієнтів після встановленого діагнозу [2, 7, 19, 20].

Визначеними медикаментозними підходами у пацієнтів зі стабільною стенокардією з високим рівнем доказової бази (клас I, рівень A) є використання антитромбоцитарної терапії, статинів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), β-адреноблокаторів (β-АБ) (особливо при перенесеному інфаркті міокарда або серцевій недостатності, оскільки ризик кардіоваскулярної смерті або інфаркту міокарда був знижений при використанні β-АБ приблизно на 30 % у постінфарктних дослідженнях) [7, 17, 18]. У Європейських рекомендаціях із лікування стабільної стенокардії при зіставленні антагоністів кальцію (АК) та β-АБ доведено схожі результати даних двох класів препаратів,

а порівняння їх ефектів свідчить, що β-АБ ефективніші за АК з точки зору зменшення випадків стабільної стенокардії, але вплив на фізичну толерантність та ішемію обох класів препаратів схожий [18].

У Європейських рекомендаціях із лікування стабільної стенокардії [18] також розглянуті можливості використання пролонгованих нітратів (іzosорбїду динітрату та іzosорбїду-5-мононітрату) з метою зменшення вираженості кардіалгій.

Важливим є підтвердження можливості використання метаболічної терапії у хворих на ІХС, що відображено в рекомендаціях із лікування стабільної стенокардії Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів [18, 21]. Багаточисельними дослідженнями був доведений антиішемічний та антиангінальний ефект таких препаратів, як триметазидин та ранолазин, що дозволені до використання як доповнення до стандартної терапії [8, 15, 21]. Невелика кількість клінічних досліджень ефективності застосування інших метаболічних препаратів, особливо вітчизняних, не дозволяє використовувати їх повною мірою, проте вони залишаються досить популярними в нашій країні. Одним із них є оригінальний вітчизняний препарат Тіотриазолін[®]. В умовах експерименту він підвищує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу і стабілізує процеси окисного метаболізму в циклі трикарбонових кислот, активує ендогенну антиоксидантну систему, підвищує активність антирадикальних ферментів — супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і збільшує вміст токоферолу. Поряд із цим Тіотриазолін[®] гальмує процес вільнорадикального окиснення, сприяючи таким чином цілісності клітинних мембран. Під дією препарату Тіотриазолін[®] редукується вміст початкових і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів, дієнових кон'югат, малонного альдегіду [9, 10, 12].

© Ташук В.К., Маковійчук І.О., Турубарова-Леунова Н.А., Ілащук Т.О., Поліщук О.Ю., Іванчук П.Р., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

При доклінічному вивченні кардіопротекторної дії виявлена антиішемічна і мембраностабілізуюча дія препарату Тіотриазолін® [9, 10]. При курсовому застосуванні препарату доведено зменшення зони ішемії і некрозу в серцевому м'язі, підтвержене вірогідною редукцією електрокардіографічних і біохімічних маркерів інфаркту міокарда [10]. Вивчення механізмів антиаритмогенної дії препарату Тіотриазолін® показало, що препарат запобігає підвищенню концентрації іонів Na⁺ і збільшує вміст іонів K⁺ в еритроцитах і міокарді.

Під час клінічних досліджень були отримані дані стосовно ефективності препарату Тіотриазолін® у складі комплексної терапії ІХС. На тлі курсового застосування препарату в пацієнтів зі стенокардією відзначено зменшення частоти і вираженості больових нападів, зниження потреби в нітрогліцерині, підвищення толерантності до фізичного навантаження [1, 3, 11].

Разом із тим до цього проведено недостатньо клінічних досліджень щодо ефективності та доцільності використання препарату Тіотриазолін® при поєднаному застосуванні з базисною терапією в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Метою дослідження стало доведення, що препарат Тіотриазолін®, таблетки (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), що призначається в добовій дозі 600 мг, не поступається за ефективністю препарату Триметазидин-ратіофарм, таблетки по 20 мг («Меркле ГмбХ», Німеччина), у добовій дозі 60 мг у складі комплексної терапії у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу (ФК).

Основні завдання дослідження:

1. Вивчити вплив препарату Тіотриазолін® при курсовому застосуванні у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III ФК:

- на частоту виникнення нападів стенокардії;
- кількість таблеток нітрогліцерину, необхідних для зменшення нападів стенокардії;
- толерантність до фізичного навантаження.

2. Вивчити вплив препарату Триметазидин-ратіофарм, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, при курсовому застосуванні у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III ФК:

- на частоту виникнення нападів стенокардії;
- кількість таблеток нітрогліцерину, необхідних для зменшення нападів стенокардії;
- толерантність до фізичного навантаження.

3. Оцінити і порівняти клінічну ефективність препаратів Тіотриазолін® і Триметазидин при курсовому застосуванні у складі комплексної терапії в пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III ФК.

4. Оцінити переносимість препарату Тіотриазолін® порівняно з препаратом Триметазидин.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження включені пацієнти з ІХС, стабільною стенокардією напруження II–III ФК, які відповідають критеріям включення/невключення. Загальне число пацієнтів, рандомізованих у дослідження, — 110. З них 55 увійшли в основну групу, 55 — у контрольну. Трива-

лість участі кожного пацієнта в дослідженні становила 12 тижнів: із них скринінг займав 1 ± 2 дні, стандартна терапія — 4 тижні (± 3 дні) і комплексна терапія — 8 тижнів (± 3 дні).

Розподіл пацієнтів у групи порівняння проводився централізованим методом по телефону. Тип рандомізації — проста. Схема рандомізації згенерована з використанням вбудованого генератора випадкових чисел програмного засобу MS Excel.

Під час дослідження було проведено 5 візитів:

— Візит 1 (V1) — скринінг: попередня оцінка критеріїв включення/невключення, первинне об'єктивне обстеження пацієнтів, призначення процедур скринінгу.

— Візит 2 (V2) — призначення стандартної терапії: аналіз результатів скринінгу, остаточна оцінка критеріїв включення/невключення, включення пацієнтів у дослідження, реєстрація стандартної терапії.

— Візит 3 (V3) — рандомізація, призначення комплексної терапії: призначення додатково до стандартної терапії препаратів Тіотриазолін® або Триметазидин.

— Візит 4 (V4) — проміжна оцінка переносимості досліджуваного препарату.

— Візит 5 (V5) — заключний візит: завершення комплексної терапії і дослідження в цілому, оцінка ефективності та переносимості препарату Тіотриазолін® порівняно з Триметазидином.

Впродовж 8 тижнів після рандомізації пацієнти отримували комплексну терапію, що включала для пацієнтів основної групи стандартну терапію + Тіотриазолін®, таблетки по 200 мг 3 рази на день; для пацієнтів контрольної групи — стандартну терапію + Триметазидин-ратіофарм, таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, всередину по 1 таблетці 3 рази на день.

У всіх пацієнтів проводився збір демографічних та антропометричних даних, анамнезу.

При оцінці вітальних функцій вимірювалися частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ), частота дихання (ЧД).

Артеріальний тиск вимірювався на одній і тій же руці у положенні сидячи за загальноприйнятою методикою Короткова сертифікованим приладом.

Об'єктивне обстеження включало детальний огляд шкірних покривів і видимих слизових, оцінку стану опорно-рухового апарату, периферичних лімфатичних вузлів, щитоподібної залози, аускультацию серця і легень, дослідження ділянки живота, нирок.

Істотні зміни даних об'єктивного обстеження, що відповідають визначенню «небажане явище», реєструвалися як «небажане явище» і «повідомлення про серйозне небажане явище».

Реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях проводилася на паперовому носії під час кожного візиту.

Оцінювалися тривалість інтервалів PQ і QT, ширина комплексу QRS, положення сегмента ST, форма зубця T.

Велоергометрія (ВЕМ) проводилася згідно з протоколом R. Вгусе з поступовим зростанням навантаження (новий ступінь навантаження встановлювався

через 3 хв). Використовувався такий тип фізичного навантаження — безперервне, зі ступінчастим збільшенням. Потужність початкового навантаження — 25 Вт, тривалість — 3 хв. Далі навантаження збільшувалося кожні 3 хв на 25 Вт. Після досягнення критеріїв припинення навантаження пацієнт продовжував перебувати на велоергометрі у спокійному стані протягом 6–10 хв. ВЕМ-проба проводилася при скринінгу (V1), під час візиту рандомізації (V3) до призначення досліджуваного препарату або препарату порівняння та під час завершального візиту (V5) після 8-тижневого курсу їх застосування.

Позитивним вважався результат ВЕМ-проби, коли на ЕКГ з'являлася горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента ST на 1 мм і більше щодо ізоелектричної лінії впродовж не менше 0,08 с після точки J або елевація сегмента ST \geq 1 мм протягом не менше 0,08 с після точки J в одному або декількох відведеннях ЕКГ.

Лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, тромбоцити, лейкоцити і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)), біохімічний аналіз крові (креатинін, загальний холестерин, глюкоза, білірубін загальний, білірубін прямий, АСТ, АЛТ), загальний аналіз сечі (питома вага, білок, цукор, лейкоцити, еритроцити). Всі показники визначалися під час візитів V1, V3, V4, V5.

Для реєстрації кількості нападів стенокардії використовувалася щоденник пацієнта. Реєстрації в щоденнику підлягали всі напади стенокардії впродовж доби і кількість таблеток нітрогліцерину, використаних пацієнтом для їх припинення.

Впродовж 4 тижнів після включення в дослідження (візит 2) всі пацієнти отримували стандартну терапію, що включала β -АБ, та/або інгібітори АПФ, та/або блокатори повільних кальцієвих каналів, та/або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни), та/або антитромбоцитарні засоби. Протягом 8 тижнів після рандомізації додатково до стандартної терапії пацієнтам основної групи призначався за схемою досліджуваній препарат Тіотриазолін®, 600 мг на добу, а пацієнтам контрольної групи — препарат порівняння Триметазидин-ратіофарм, таблетки, вкриті оболонкою, 60 мг на добу. Додатково для купірування нападів стенокардії протягом усього дослідження всі пацієнти сублінгвально могли застосовувати таблетки нітрогліцерину.

Схема терапії наведена в табл. 1.

Режим дозування препарату Тіотриазолін®: по 200 мг 3 рази на день після їди, запиваючи склянкою

води. Добова доза препарату Тіотриазолін® — 600 мг. Тривалість прийому — 8 тижнів.

Режим дозування препарату Триметазидин-ратіофарм: по 1 таблетці (20 мг) 3 рази на день, під час їжі, запиваючи склянкою води. Добова доза препарату Триметазидин-ратіофарм — 60 мг. Тривалість прийому — 8 тижнів.

Критерії оцінки ефективності

Головний критерій:

— збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе до закінчення курсу лікування у пацієнтів основної та контрольної груп.

Другорядні критерії:

— збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе до закінчення курсу лікування на 1 хвилину;

— збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе до закінчення курсу лікування на 2 хвилини;

— збільшення потужності виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе до закінчення курсу лікування;

— зменшення кількості нападів стенокардії за 12-й тиждень порівняно з 4-м тижнем;

— зменшення кількості нападів стенокардії за 12-й тиждень порівняно з 4-м тижнем на 50 %.

— зменшення кількості таблеток нітрогліцерину для припинення нападів стенокардії за тиждень до закінчення курсу лікування;

— зменшення кількості таблеток нітрогліцерину для припинення нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %.

Оцінка переносимості включала реєстрацію будь-яких небажаних явищ під час спостереження.

Аналіз отриманих даних проводився за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.1.

При аналізі використовували методи статистики (для кількісних змінних обчислювалися показники — п, середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних — частота і частка у відсотках), графічні методи, методи інтер-

Таблиця 1. Схема терапії пацієнтів

| Стандартна терапія 1–4-й тижні дослідження | | Комплексна терапія 5–12-й тижні дослідження | |
|--|--|--|---|
| Всі пацієнти, включені в дослідження (110 пацієнтів) | β -АБ, та/або інгібітори АПФ, та/або блокатори повільних кальцієвих каналів, та/або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни), та/або антитромбоцитарні засоби | Основна група (55 пацієнтів) | Стандартна терапія + Тіотриазолін® усередину по 200 мг (2 табл.) 3 рази на день |
| | | Контрольна група (55 пацієнтів) | Стандартна терапія + Триметазидин-ратіофарм всередину по 20 мг (1 табл.) 3 рази на день |

вального оцінювання, методи двофакторного дисперсійного аналізу з подальшим застосуванням аналізу контрастів. Застосували критерій Манна — Уїтні або критерій Стюдента для незалежних вибірок для оцінки значущості відмінностей двох груп, критерій знакових рангів Уїлкоксона або критерій Стюдента для зв'язаних вибірок для порівняння значень показників до і після лікування. При виконанні порівнянь був узятий рівень значимості 0,05. Для аналізу узгодженості розподілу даних із нормальним законом розподілу застосовувався критерій Шапіро — Уїлка при рівні значущості 0,01.

Дослідження проводилося за спонсорської підтримки корпорації «Артеріум».

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз однорідності груп

У дослідження були включені 110 пацієнтів обох статей (86 чоловіків (78,2 %) і 24 жінки (21,8 %)). Аналіз відмінностей між групами за статтю був виконаний за допомогою критерію Фішера. Згідно з його результатами можна констатувати, що відмінності між групами за статтю є статистично незначущими ($p = 0,818$).

У табл. 2 наведені результати аналізу однорідності груп за тривалістю виконуваного фізичного навантаження під час візитів V1 (момент включення в дослідження) і V3 (початок терапії Тіатриазоліном®) за допомогою методів описової статистики.

З даних табл. 2 видно, що медіана тривалості виконуваного фізичного навантаження під час візиту V1 становила 7 хв в основній групі і 7 хв у контрольній, а під час візиту V3 — 7 хв в основній групі і 8 хв

у контрольній. Статистично значущих відмінностей між групами щодо даного параметра виявлено не було як під час візиту V1 ($p = 0,908$), так і візиту V3 ($p = 0,665$). Це свідчить про однорідність груп щодо даного параметра як при включенні пацієнтів у дослідження, так і на момент призначення досліджуваних препаратів.

У табл. 3 наведено результати аналізу однорідності груп за кількістю нападів стенокардії та кількістю прийнятих таблеток нітрогліцерину за 1-й тиждень дослідження після включення в дослідження і за 4-й тиждень дослідження (останній тиждень перед початком прийому досліджуваних препаратів).

Кількість нападів стенокардії за тиждень у групах вірогідно не відрізнялася як за 1-й тиждень ($p = 0,986$), так і за 4-й ($p = 0,931$).

Кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень у групах також вірогідно не відрізнялася як за 1-й тиждень ($p = 0,836$), так і за 4-й тиждень ($p = 0,712$).

Отже, за даними параметрами групи були однорідними як через тиждень після включення в дослідження, так і відразу перед початком прийому досліджуваних препаратів.

Слід відзначити, що групи статистично значимо не розрізнялися за параметрами систолічного АТ, діастолічного АТ і ЧСС, а також за супутніми захворюваннями.

Аналіз ефективності

Для оцінки головного критерію ефективності аналізували збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе до закінчення курсу лікування у пацієнтів основної та контрольної груп.

Таблиця 2. Аналіз однорідності груп за тривалістю виконуваного фізичного навантаження під час візитів V1 і V3

| Візит | Група | N | M | Me | CO | Мінімум | Максимум |
|-------|------------|----|------|----|------|---------|----------|
| V1 | Основна | 55 | 7,51 | 7 | 2,02 | 4 | 11 |
| | Контрольна | 55 | 7,55 | 7 | 2,24 | 4 | 14 |
| V3 | Основна | 55 | 7,78 | 7 | 2,44 | 4 | 14 |
| | Контрольна | 55 | 7,91 | 8 | 2,20 | 4 | 13 |

Таблиця 3. Аналіз однорідності груп за кількістю нападів стенокардії та кількістю прийнятих таблеток нітрогліцерину за допомогою методів описової статистики

| Параметр | Тиждень | Група | N | M | Me | CO | Мінімум | Максимум |
|--|---------|------------|----|------|----|------|---------|----------|
| Кількість нападів стенокардії за тиждень | 1-й | Основна | 55 | 6,69 | 5 | 5,24 | 0 | 22 |
| | | Контрольна | 55 | 6,44 | 5 | 5,06 | 0 | 28 |
| | 4-й | Основна | 55 | 6,25 | 6 | 5,11 | 0 | 21 |
| | | Контрольна | 55 | 6,16 | 5 | 5,34 | 0 | 23 |
| Кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень | 1-й | Основна | 55 | 6,82 | 5 | 6,22 | 0 | 30 |
| | | Контрольна | 55 | 6,38 | 5 | 5,06 | 0 | 26 |
| | 4-й | Основна | 55 | 6,24 | 5 | 5,28 | 0 | 18 |
| | | Контрольна | 55 | 5,80 | 5 | 4,99 | 0 | 21 |

Результати оцінки динаміки виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе наведено в табл. 4 для основної групи і в табл. 5 для контрольної групи.

Графічно збільшення тривалості фізичного навантаження в обох групах наведено на рис. 1.

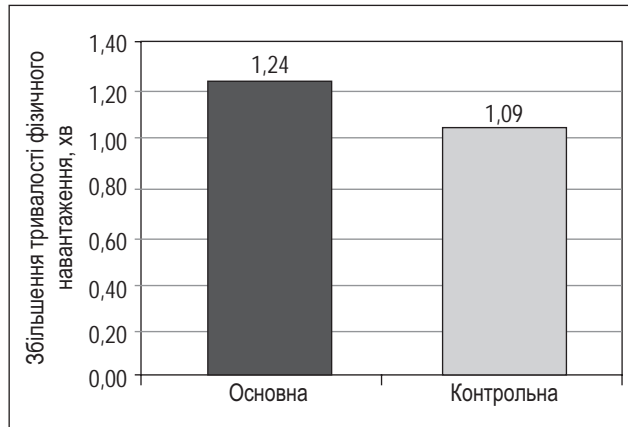


Рисунок 1. Графічна інтерпретація збільшення тривалості фізичного навантаження

Результати аналізу другорядних критеріїв, а саме збільшення тривалості навантаження на одну та дві хвилини, наведені в табл. 6.

Згідно з результатами аналізу, збільшення тривалості фізичного навантаження на 1 хв і більше спостерігалось у 61,82 % пацієнтів основної групи і в 54,55 % пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично незначущими ($p = 0,562$), хоча спостерігалась тенденція більшої ефективності (частка пацієнтів, у яких зафіксовано зростання тривалості фізичного навантаження на 1 хв і більше) в основній групі порівняно з контрольною. Збільшення тривалості фізичного навантаження на 2 хв і більше спостерігалось у 49,09 % пацієнтів основної групи і у 27,27 % пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами були статистично значущими ($p = 0,031$), тобто ефективність в основній групі була вірогідно більшою, ніж у контрольній групі.

Аналіз параметрів, що оцінювалися на підставі даних щоденника пацієнта, для кожного з наступних тижнів порівняно з результатами 4-го тижня (тиждень перед призначенням препаратів) наведено в табл. 7.

На підставі даних табл. 7 можна констатувати, що є тенденція зниження протягом усього періоду лікування пацієнтів кількості нападів стенокардії за тиждень і кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень.

Таблиця 4. Результати оцінки динаміки виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе для основної групи

| Параметр | Візит | N | M | Me | CO | Мінімум | Максимум |
|-----------------------------|---------|----|------|----|------|---------|----------|
| Тривалість навантаження, хв | V1 | 55 | 7,51 | 7 | 2,02 | 4 | 11 |
| | V3 | 55 | 7,78 | 7 | 2,44 | 4 | 14 |
| | V5 | 55 | 9,02 | 9 | 2,48 | 6 | 14 |
| | V5 — V3 | 55 | 1,24 | 1 | 1,77 | -4 | 6 |

Таблиця 5. Результати оцінки динаміки виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ВЕМ) за протоколом R. Вгусе для контрольної групи

| Параметр | Візит | N | M | Me | CO | Мінімум | Максимум |
|-----------------------------|---------|----|------|----|------|---------|----------|
| Тривалість навантаження, хв | V1 | 55 | 7,55 | 7 | 2,24 | 4 | 14 |
| | V3 | 55 | 7,91 | 8 | 2,20 | 4 | 13 |
| | V5 | 55 | 9,00 | 9 | 2,73 | 6 | 17 |
| | V5 — V3 | 55 | 1,09 | 1 | 1,97 | -2 | 9 |

Таблиця 6. Результати аналізу збільшення тривалості фізичного навантаження на 1 і 2 хвилини

| Критерій | Категорія | Основна група | | Контрольна група | | P-значення |
|---|---------------------|---------------|-------|------------------|-------|------------|
| | | n | % | n | % | |
| Збільшення тривалості фізичного навантаження на 1 хв та більше відсутнє | Збільшення є | 34 | 61,82 | 30 | 54,55 | 0,562* |
| | Збільшення відсутнє | 21 | 38,18 | 25 | 45,45 | |
| | Всього | 55 | 100 | 55 | 100 | |
| Збільшення тривалості фізичного навантаження на 2 хв та більше відсутнє | Збільшення є | 27 | 49,09 | 15 | 27,27 | 0,031* |
| | Збільшення відсутнє | 28 | 50,91 | 40 | 72,73 | |
| | Всього | 55 | 100 | 55 | 100 | |

Примітка: * — вираховано за допомогою критерію Пірсона з поправкою Йетса.

Таблиця 7. Зміни кількості нападів стенокардії за тиждень та кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень у групах порівняно з результатами за 4-й тиждень, у %

| Параметр | Візит | Група | |
|--|------------|---------|------------|
| | | Основна | Контрольна |
| Кількість нападів стенокардії за тиждень | Тиждень 5 | -10,17 | -7,37 |
| | Тиждень 6 | -2,33 | -3,24 |
| | Тиждень 7 | -11,92 | -10,62 |
| | Тиждень 8 | -14,83 | -16,52 |
| | Тиждень 9 | -10,76 | -11,50 |
| | Тиждень 10 | -21,80 | -26,55 |
| | Тиждень 11 | -33,43 | -30,38 |
| | Тиждень 12 | -36,34 | -32,74 |
| Кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень | Тиждень 5 | -10,50 | -2,51 |
| | Тиждень 6 | -7,00 | -1,57 |
| | Тиждень 7 | -14,29 | -10,97 |
| | Тиждень 8 | -15,74 | -13,79 |
| | Тиждень 9 | -12,54 | -9,09 |
| | Тиждень 10 | -23,91 | -24,76 |
| | Тиждень 11 | -34,69 | -24,45 |
| | Тиждень 12 | -34,11 | -34,80 |

Аналіз переносимості

Під час проведеного дослідження була відсутня клінічно значуща негативна динаміка аналізованих вітальних показників (систоличний АТ, діастолічний АТ, ЧСС і ЧД), лабораторних показників загального аналізу крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити і ШОЕ), а також спостерігалася тенденція до нормалізації цих показників у всіх групах наприкінці лікування.

Протягом дослідження не було зареєстровано будь-яких побічних реакцій та побічних явищ.

Схожі результати були отримані також під час інших клінічних досліджень оцінки ефективності Тіотриазоліну® у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги та іншими захворюваннями серцево-судинної системи [1, 3, 4, 11, 14–16]. Так, за даними В.А. Візира та співавторів [1], що отримані в багатоцентровому рандомізованому дослідженні, використання Тіотриазоліну® у хворих на стабільну стенокардію напруги II–III ФК зменшувало кількість епізодів ішемії за добу на 53,9 %, загальну тривалість епізодів ішемії за добу — на 44 %, а отже, демонструвало вірогідно кращу ефективність порівняно з відповідними показниками у пацієнтів, які отримували плацебо на фоні базисної терапії. Також відмічена перевага ефективності Тіотриазоліну® порівняно з терапією, що включала додаткове призначення мельдонію в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II–III ФК, зі збільшенням тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні ВЕМ-проби, що становило 2,45 хв [14]. У хворих на гіпертонічну хворобу додавання Тіотриазоліну® до

складу комплексної терапії сприяло збільшенню числа пацієнтів із фізіологічним типом профілю АТ *diaper* на 20 % та підвищувало ефективність антигіпертензивної терапії щодо зниження показників ранкового підйому АТ [4].

Висновки

1. Збільшення тривалості фізичного навантаження на 1 хв і більше спостерігалася у 61,82 % пацієнтів основної групи і у 54,55 % пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами за даним показником були статистично незначущими ($p = 0,562$), хоча була тенденція до більшої ефективності в основній групі порівняно з контрольною групою.

2. Збільшення тривалості фізичного навантаження на 2 хв і більше спостерігалася у 49,09 % пацієнтів основної групи і у 27,27 % пацієнтів контрольної групи. Відмінності між групами за даним показником були статистично значущими ($p = 0,031$), тобто ефективність в основній групі була статистично значимо більшою, ніж у контрольній групі.

3. Зниження кількості нападів стенокардії та кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину за тиждень порівняно з 4-м тижнем статистично значуще починаючи з 7-го тижня як в основній, так і в контрольній групі.

4. Рекомендоване курсове застосування препарату Тіотриазолін®, таблетки по 600 мг на добу (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), у комплексній терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруги II–III ФК.

Список літератури

1. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования / В.А. Визир, И.Н. Волошина, А.В. Демиденко [и др.] // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 14–18.
2. Гайдаєв Ю.А. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги: аналітично-статистичний посібник / Ю.А. Гайдаєв, В.М. Коваленко, В.М. Корнацький — Київ, 2012. — 97 с.
3. Дзяк Г.В. Отчет «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Київмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК» / Г.В. Дзяк. — Киев, 2010. — 141 с.
4. Загородний М.І. Зміни артеріального тиску під впливом Тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу / М.І. Загородний // Ліки України. — 2014. — № 1(177). — С. 50–52.
5. Коваленко В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. — К., 2013. — 211 с.
6. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко,

В.М. Корнацкий // Аналітично-статистичний посібник. — К., 2014. — 279 с.

7. Лутай М.И. Современные принципы медикаментозно-го лечения стабильной стенокардии / М.И. Лутай // Здоров'я України. — 2008. — № 3. — С. 32-36.

8. Маколкин В.И. Эффективность и переносимость три-метазидина при лечении стабильной стенокардии напряже-ния в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) / В.И. Маколкин, К.К. Осадчий // Кардиология. — 2003. — № 6. — С. 18-22.

9. Мамчур В.И. Отчет о доклиническом исследовании та-блеток «Тиотриазолин» по 0,1 г (хроническая токсичность) / В.И. Мамчур. — Днепрпетровск, 2010. — 91 с.

10. Мухина И.В. Отчет «Доклиническое изучение карди-опротекторных свойств препарата Тиотриазолин (таблет-ки и раствор) на модели нитуитрин-изадринового инфаркта миокарда» / И.В. Мухина — Нижегородская государственная медицинская академия, 2009. — 25 с.

11. Оценка эффективности тиотриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильны-ми формами ишемической болезни сердца / Дзяк Г.В., Василье-ва Л.И., Сапожниченко Л.В. [и др.] // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 13–14. — С. 6-9.

12. Савустьяненко А.В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клиниче-ские аспекты применения) / А.В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации — 2008. — № 15 (252). — С. 19-21.

13. Сиренко Ю.М. Досвід лікування пацієнтів з ар-теріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків / Ю.М. Сиренко, Г.Д. Радченко, І.М. Марцовенко // Укр. кар-діол. журн. — 2010. — № 1. — С. 27-37.

14. Сравнительная эффективность тиотриазолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельно-го исследования / Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Михеева К.В., Рековец О.Л. // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 17. — С. 6-9.

15. Триметазидин в комбинированной терапии стенокар-дии напряжения (ТАСТ — Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) // Серд-це. — 2002. — № 1. — С. 204-206.

16. Эффективность применения тиотриазолина в ком-плексной терапии пациентов пожилого возраста со стенозиру-ющим поражением коронарных артерий / Мацкевич С.А., Соло-вей С.П., Барбук О.А. [и др.] // ARS MEDICA. — 2010. — № 2(22). — С. 46-52.

17. European guidelines on cardiovascular disease preven- tion in clinical practice. Third joint task force of European and other societioses cardiovascular disease prevention in clinical practice / G. DeBacker, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen et al. // Europ. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

18. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Europ. Heart J. — 2012. — Vol. 27, № 3. — P. 341-381.

19. Kronmal R.A. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R.A. Kronmal, R.L. Mc- Clelland, R. Detrano [et al.] // Circulation. — 2007. — Vol. 115, № 21. — P. 2722-2730.

20. Lifestyle-related risk factors, smoking status and car- diovascular disease / R. Giudice, R. Izzo, M.V. Manzi [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. — 2012. — Vol. 19, № 22. — P. 85-92.

21. On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina / Detry J.M., Sellier P., Pennaforte D. [et al.] // Br. J. Clin. Pharma- col. — 1994. — № 37. — P. 279-288.

22. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardio- vascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S.Z. Abildstrøm // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33, № 6. — P. 734-744.

Отримано 27.10.14 ■