

Ю.Н. Сиренко, д.м.н., профессор, А.Д. Радченко, д.м.н., К.В. Михеева, О.Л. Рековец,
 ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, П.Н. Бабич, Государственный экспертный центр, г. Киев

Сравнительная эффективность препарата Тиотриазолин[®] и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования

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 улучшения 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 эффект ряда метаболических препаратов (триметазидин, ранолазин) доказан в многоцентровых исследованиях, однако нет убедительных данных о позитивном влиянии их применения на прогноз заболевания, что ограничивает их использование только в качестве дополнительной к стандартной терапии. В настоящее время положительный опыт использования указанных метаболических средств в лечении ИБС зафиксирован в положениях рекомендаций Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов по лечению стабильной стенокардии [10, 16].

Следует отметить, что ранолазин является менее изученным препаратом, чем триметазидин. 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-бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочку клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии он восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активизирует 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 анаэробного 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 являлась оценка эффективности и переносимости лекарственного средства Тиотриазолин[®], раствора для инъекций производства АО «Галычфарм»

и таблеток производства ОАО «Киевмедпрепарат», в сравнении с лекарственным средством мельдоний (Милдронат), 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 двугрупповое. Фаза исследования препаратов – IV. В исследование было включено 80 пациентов, находившихся на лечении в ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМНУ с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, получавших базовую терапию ИБС. Сорока из них (группа вмешательства) был назначен Тиотриазолин[®], раствор для инъекций и таблетки, и еще сорок пациентов (группа контроля) получали мельдоний (Милдронат – раствор для инъекций и капсулы производства АО «Гриндекс»), по схемам, приведенным ниже. Пациентов разделяли по группам на основании метода простой рандомизации с использованием запечатанных конвертов. Распределение пациентов в группы лечения производилось согласно таблице, сформированной на основе случайных чисел, полученных при помощи программы генерации случайных чисел, встроенной в пакет анализа MS Excel. Критериями включения в исследование были:

- мужчины и женщины 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 (велозерметрии) – горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм продолжительностью не менее 0,08 с от точки J или элевация сегмента ST на 1 и более мм);

- наличие у пациентов стенокардии напряжения, которая соответствовала II-III ФК, в конце периода назначения базовой терапии;

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

- подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;

- участие в любом другом клиническом испытании на протяжении предшествующих 3 мес.

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 потребляемых таблеток нитроглицерина производился исследователем на основании дневника пациента.

Измерение уровня артериального давления (АД) проводили в положении сидя с помощью ртутного сфигмоманометра, определяли среднее значение из двух 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 на аппарате.

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

Велозерметрию проводили по протоколу R. Вгусе с постепенным возрастанием нагрузки (новая ступень нагрузки устанавливается через 3 мин). 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.

Лабораторные исследования по стандартным методикам проводили в клинической и биохимической лаборатории института (заведующая Г.В. Пономарева) 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 трансаминаз, общий билирубин, креатинин, глюкоза, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды, Na⁺, K⁺).

Если пациенты на этапе скринирования (1-й визит) 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 (2-й визит) и с помощью метода простой рандомизации распределялись в основную или контрольную группы. Если пациенты получали антиангинальную терапию, то



Ю.Н. Сиренко

сразу после скринирования (1-й визит) и обследования их 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 таблетки перорально по 200 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.

Пациентам, которые ранее не получали антиангинальную терапию, проводили назначение антиангинальных лекарственных средств в сроки 30 дней до включения в период лечения исследуемыми лекарственными средствами.

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

Критерии оценки эффективности

Первичный:

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

Вторичные:

- увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста – ВЭМ по протоколу R. Вгусе к окончанию курса лечения на 1 мин;
- увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста – ВЭМ по протоколу R. Вгусе к окончанию курса лечения на 2 мин;
- уменьшение количества эпизодов стенокардии за неделю к окончанию курса лечения;
- уменьшение количества эпизодов стенокардии за неделю на 50% к окончанию курса лечения;

- уменьшение количества потребляемых таблеток нитроглицерина за неделю к окончанию курса лечения;

- уменьшение количества потребляемых 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 в процессе визитов производилось 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 таблице 1.

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

При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись показатели – n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимум и максимум, а для категориальных – частота и доля в %), 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 [18, 19].

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 анализ переносимости были включены все пациенты (100%).

Основные демографические характеристики пациентов в группах приведены в таблице 2.

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

Антиангинальная эффективность терапии

По данным дневников пациента оба препарата обладали антиангинальной активностью: на фоне терапии в обеих группах статистически и клинически значимо снижалась как частота приступов стенокардии, так и количество таблеток нитроглицерина за неделю. Динамика числа приступов и принимаемых таблеток нитроглицерина представлены на рисунках 1, 2.

При сравнительной оценке указанной динамики (таблица 3) видно, что в основной группе число приступов и количество принятых таблеток нитроглицерина продолжали прогрессивно снижаться, начиная со 2-й недели, достигая максимума в конце исследования: -53 и -65% соответственно. В то же

Категория	Описание категории
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

Показатель, размерность	Основная (Тиотриазолин®) n=40	Контрольная (Мельдоний) n=40	p между группами
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/м²	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

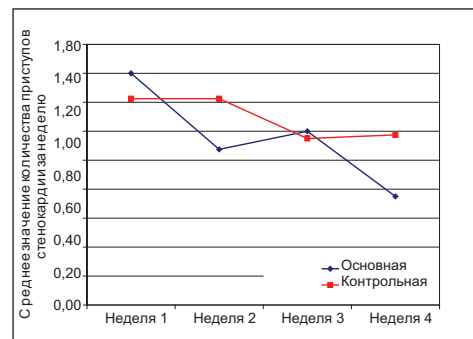


Рис. 1. Динамика среднего количества приступов стенокардии за неделю в сравниваемых группах

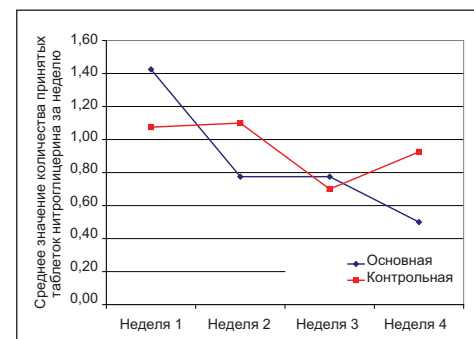


Рис. 2. Динамика среднего количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в сравниваемых группах

Таблица 3. Результаты оценки относительного изменения частоты приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах на основании средних значений

Показатель	Визит (неделя)	Группы	
		основная (Тиотриазолин®), %	контрольная (Мельдоний), %
Количество приступов стенокардии за неделю	Неделя 2	-32,81	0,00
	Неделя 3	-25,00	-19,30
	Неделя 4	-53,13	-17,54
Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю	Неделя 2	-45,61	2,33
	Неделя 3	45,61	-34,88
	Неделя 4	64,91	-13,95

Таблица 4. Частота снижения на 50% количества приступов стенокардии (за неделю) и принятых таблеток нитроглицерина (за неделю) в группах сравнения

Показатель	Категория	Основная (Тиотриазолин®)		Контрольная (Мельдоний)		p (между группами)
		n	%	n	%	
Снижение частоты приступов стенокардии за неделю	Менее чем на 50%	16	40	24	60	0,118
	На 50% и более	24	60	16	40	
	Всего	40	100	40	100	
Снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю	Менее чем на 50%	13	32,5	25	62,5	0,013
	На 50% и более	27	67,5	15	37,5	
	Всего	40	100	40	100	

время в контрольной группе максимальное снижение как частоты приступов, так и количества таблеток наблюдалось на 3-й неделе лечения и эффект несколько снижался к 4-й неделе. Снижение количества приступов стенокардии за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной на этапе 2-й недели (p=0,038) и 4-й недели наблюдения (0,014). Снижение потребления таблеток нитроглицерина за неделю в основной группе было статистически значимо большим по сравнению с контрольной на 4-й неделе наблюдения (p=0,012).

Результаты анализа эффективности лечения по снижению на 50% количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю методами описательной статистики (частота и доля в %), а также сравнение групп при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы, в группе лечения препаратом Тиотриазолин® к концу лечения на 30% чаще (p=0,013) наблюдалось уменьшение на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина по сравнению с группой лечения мeldonium. Эти данные представлены на рисунке 3. Статистически значимых различий по частоте снижения на 50% числа приступов стенокардии за неделю между группами выявлено не было, хотя в основной группе доля пациентов, у которых произошло снижение на 50% частоты 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 таблице 5. Как видно из таблицы, сравниваемые группы исходно различались как по продолжительности педалирования, так и по мощности нагрузки: пациенты основной группы были значительно тяжелее больных группы контроля. К концу наблюдения продолжительность педалирования в основной группе

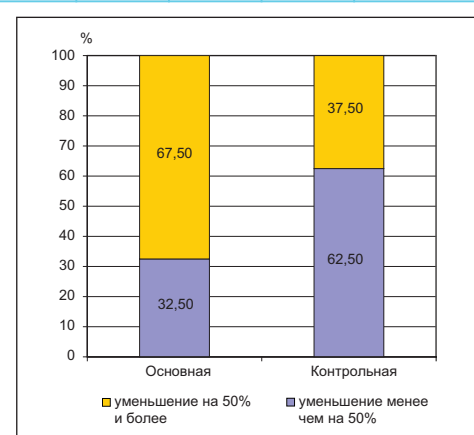


Рис. 3. Частота снижения на 50% количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в сравниваемых группах

достоверно увеличилась на 72%, а мощность нагрузки достоверно возросла на 44%.

В группе контроля оба показателя также достоверно возросли 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 превосходящую эффективность лечения в основной группе по сравнению с контрольной по главной переменной исследования. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки в группах представлена на рисунке 4. Степень увеличения мощности выполняемой физической нагрузки в основной группе статистически было не значимой по отношению к контрольной группе. Однако наблюдаемая тенденция свидетельствует, что, возможно, при возрастании размера выборки это увеличение может стать значимым.

Поскольку в данном исследовании исходно определили как важные показатели увеличение на минуту и более продолжительности

Продолжение на стр. 10.

Ю.Н. Сиренко, д.м.н., профессор, А.Д. Радченко, д.м.н., К.В. Михеева, О.Л. Рековец, ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, П.Н. Бабич, Государственный экспертный центр, г. Киев

Сравнительная эффективность препарата Тиотриазолин® и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса

Результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования

Продолжение. Начало на стр. 8.

выполняемой физической нагрузки при ВЭМ-тесте; а также увеличение на 2 мин и более продолжительности выполняемой физической нагрузки при ВЭМ-тесте, была проанализирована степень изменения данных параметров в сравниваемых группах. Результаты анализа данных показателей методами описательной статистики (частота и доля в %) а также сравнение групп при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса приведены в таблице 6.

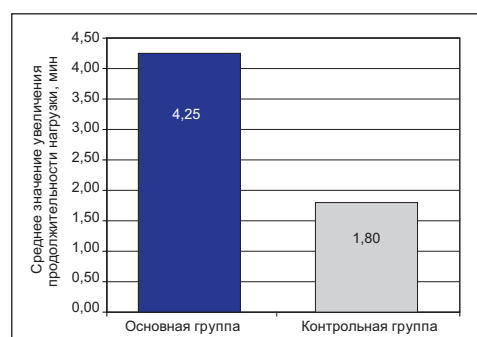


Рис. 4. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности нагрузки при ВЭМ-тесте

Показатель	Основная (Тиотриазолин®), n=40			Контрольная (Мельдоний), n=40		
	Исход	Лечение	Динамика	Исход	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

*Различия статистически значимы по сравнению с исходным состоянием при уровне значимости 0,05.
**Различия между группами статистически значимы при уровне значимости 0,05.

Как видно из таблицы, доля пациентов, у которых произошло увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 и 2 мин при ВЭМ-тесте больше в основной группе по сравнению с контрольной.

Оценка эффективности лечения по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Динамика изученных параметров суточного мониторирования ЭКГ в сравниваемых группах больных представлена в таблице 7.

Следует отметить, что в силу значительно отклонения распределения анализируемых данных от нормального, основываясь на средних значениях можно лишь констатировать некоторые тенденции, которые свидетельствуют в пользу уменьшения значений показателей суточного мониторирования ЭКГ в группах. Как видно из таблицы, 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 указанных показателей также была позитивной, однако статистически незначимой.

На основании данных контрастного анализа можно констатировать, что выявлены статистически значимые различия между группами по изменению показателей мониторирования 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 образом, не требовалась коррекция дозы или отмена препарата.

Обсуждение

Современные стандарты лечения пациентов с ИБС в основном ориентированы на использование средств нейругоморальной 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 имеют 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 нед, наблюдались 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 возрастании величины анаэробного порога [5, 6, 9]. Полученные в настоящем исследовании результаты эффективности мельдония подтверждают упомянутые данные литературы.

Кроме того, полученные в настоящем исследовании данные о выраженном антиишемическом эффекте препарата Тиотриазолин® согласуются с показателями, имеющимися в литературе [1, 3, 13]. Так, по данным В.А. Визира с соавт. (2010), полученным в многоцентровом рандомизированном исследовании, применение препарата Тиотриазолин® 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 соавт. (2010), применение препарата Тиотриазолин® в течение 30 дней на фоне базисной терапии у пациентов с ИХС и стабильной стенокардией II-III ФК приводило к статистически достоверному уменьшению частоты типичных приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина, которые употребляли пациенты за неделю, в сравнении с начальными данными [7]. Уменьшение количества приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина, которые употребляли больные за неделю, на заключительном визите в сравнении с исходным состоянием было достоверно выше в группе, которая получала Тиотриазолин®, в сравнении с группой плацебо. Кроме этого, применение препарата Тиотриазолин® приводило к статистически достоверному увеличению длительности выполняемой нагрузки к появлению депрессии сегмента ST 1 мм или ангинозной боли при проведении тредмил-теста по сравнению с выходными данными. Увеличение длительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST 1 мм или ангинозной 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 1 мм или ангинозной боли в группе препарата Тиотриазолин® 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 результатов является то, что группой контроля служила не группа пациентов, принимавших 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

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 препаратом Тиотриазолин® (p=0,001 и p=0,003).

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

5. В контрольной группе (мельдоний) выявлено статистически значимое снижение количества принятых таблеток нитроглицерина за 3-ю нед по сравнению с 1-й нед. Изменение количества принятых таблеток нитроглицерина за 2-ю и 4-ю нед по сравнению с 1-й нед статистически незначимо. Также статистически незначимо изменение количества приступов стенокардии за 2-ю, 3-ю и 4-ю нед по сравнению с 1-й нед. Все это свидетельствует о 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 (p=0,038) и 4-й недели терапии (p=0,014).

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

Показатель	Категория	Основная (Тиотриазолин®)		Контрольная (Мельдоний)		p-значение
		n	%	n	%	
Увеличение продолжительности нагрузки на 1 мин	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 мин	менее 2 мин	14	35	20	50	0,258
	на 2 мин и более	26	65	20	50	
	всего	40	100	40	100	

Показатель	Основная (Тиотриазолин®), n=40			Контрольная (Мельдоний), n=40		
	Исход	На фоне лечения	Динамика	Исход	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

*Различия между исходом и окончанием лечения статистически значимы при уровне значимости 0,05.

приступов ишемии при суточном мониторировании ЭКГ при терапии препаратом Тиотриазолин® уменьшались в большей степени, чем при применении другого активного метаболического лечения.

Выводы

1. В результате исследования была доказана превышающая эффективность терапии, включающей Тиотриазолин®, по сравнению с терапией мельдонием по определенным настоящим протоколом схемам у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста – ВЭМ по протоколу R. Bruce. Так, увеличение продолжительности нагрузки в основной группе было достоверно большим, чем в контрольной группе – 2,45 мин (p=0,031).

8. Доля пациентов, у которых произошло снижение количества потребляемых 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/побочных явлений при проведении данного исследования зарегистрировано не было.

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.