

Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией

Смертность при обострении ишемической болезни сердца (ИБС), в частности при остром коронарном синдроме (ОКС), остается сравнительно высокой. Назначение стандартной медикаментозной терапии, а также использование методов реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии позволяют значительно улучшить результаты лечения данной категории больных, однако не всегда оправдывают ожидания клиницистов. Более того, восстановление кровотока в коронарных артериях может сопровождаться усугублением его повреждения, что актуализирует проблему защиты миокарда при ОКС. Для предупреждения возникновения осложнений ОКС необходимо уменьшить прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов и выраженность нарушений метаболизма миокарда, возникающие с первых секунд развития ишемии.

Именно поэтому кардиологи в последнее время интенсивно разрабатывают методы метаболической коррекции состояний, обусловленных ишемией/реперфузией при лечении острых и хронических форм ИБС, в частности методы миокардиальной цитопroteкции. Если ранее усилия исследователей концентрировались на изучении метаболических свойств гемодинамически активных лекарственных средств, то в последнее время все большее внимание уделяется препаратам, обладающим свойствами антиоксидантов, мембранопротекторов и ингибиторов катаболических ферментов.

К их числу относятся аминокислоты левокарнитин (L-карнитин) и аргинина гидрохлорид.

L-карнитин играет важную роль в процессе β-окисления жирных кислот (ЖК), то есть в выработке энергии в митохондриях. При этом L-карнитин выступает в качестве специфического ко-фактора, контролирующего скорость окисления длинноцепочечных ЖК и облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий. Кроме того, L-карнитин участвует в удалении избытка ЖК из митохондрий, а затем и из цитоплазмы, предупреждая таким образом развитие цитотоксического эффекта. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которого со свободным коэнзимом А поддерживается за счет работы так называемого карнитинового челнока, транспортирующего ацильные остатки ЖК. Удаляя из митохондрии избыток ацильных групп, L-карнитин способствует образованию малонил-коэнзима А, который тормозит работу карнитинового челнока и тем самым в условиях ишемии снижает скорость β-окисления ЖК.

Показано, что уровень L-карнитина в миокарде снижается при ИБС, остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза.

Аргинин относится к классу условно незаменимых аминокислот, является активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма и оказывает значимые протекторные эффекты: антигипоксический, мембраностабилизирующий, цитопротекторный, антиоксидантный, дезинтоксикационный. Аргинин участвует в регуляции промежуточного обмена и процессов энергообеспечения и играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Известно, что аргинин увеличивает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, принимает участие в синтезе пролина, полиамина агматина, включается в процессы фибринолиза и сперматогенеза. Аргинин является субстратом для образования NO-синтазы – фермента, катализирующего синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Препарат активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанидинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, угнетает

синтез молекул адгезии VCAM-1 и MCP-1, подавляет синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина – мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Есть основания полагать, что ургентная терапия с использованием внутривенного введения L-карнитина и аргинина гидрохлорида является патогенетически обоснованным методом, который позволит уменьшить выраженность нарушений метаболизма миокарда при ОКС и реперфузионном синдроме.

Вышеизложенное определяет актуальность и практическую значимость данного исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость препарата Тиворель® (ООО «Юрия-Фарм»), содержащего L-карнитин (20 мг) и аргинина гидрохлорид (42 мг), в комплексном лечении пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией в сравнении с группой больных, получавших только базисную терапию.

Объект и методы исследования

Дизайн исследования

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» к клиническим испытаниям лекарственных средств.

Исследование проводилось как открытое рандомизированное сравнительное параллельное в двух группах и включало следующие этапы: скрининг и период терапии (10 дней). В исследовании приняли участие 100 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые были распределены для лечения в основную и контрольную группы в соотношении 1:1.

Пациенты основной группы, кроме базисной терапии (согласно приказу МЗ № 164: нитроглицерин сублингвально, ацетилсалициловая кислота или клопидогрель, анальгетики, β-адреноблокаторы или ингибиторы АПФ), получали препарат Тиворель® 100 мл внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту за первые 10-15 мин (затем скорость введения можно было увеличивать до 30 капель в минуту) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Пациентам контрольной группы назначали только базисную терапию. В процессе проведения исследования не разрешалось назначать нейрометаболические и ноотропные препараты.

Пациенты были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в первые 12 ч с момента развития заболевания.

Критерии включения в исследование: наличие типичного болевого синдрома в покое продолжительностью

более 10 мин или учащение и утяжеление приступов стенокардии с отсутствием или уменьшением эффекта от приема нитроглицерина в течение последних 24 ч до госпитализации без подъема сегмента ST. Выбранным критериям включения в основном соответствовали больные с передней локализацией ИМ и нестабильной стенокардией.

Критерии не включения:

- повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата;
- беременность и лактация;
- дегенеративные заболевания центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор);
- почечная и печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- онкологические заболевания;
- злокачественные формы миастении;
- распространенные формы аллергических дерматитов;
- рассеянный склероз;
- нарушение функции печени и/или почек;
- острый тромбофлебит;
- выраженные нарушения сердечного ритма (тахикардия >100 уд/мин, частые суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, мерцательная аритмия);
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- миокардит, эндокардит;
- эндокринные заболевания (диффузный токсический зоб, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность);
- участие в другом клиническом исследовании того же вещества или любого изучаемого препарата в течение 30 дней до включения в данное исследование (любой препарат, способный повлиять на оценку терапевтического эффекта; прием до включения в исследование любого препарата, применение которого недопустимо на протяжении 2 мес перед визитом);

• вероятность не выполнения больными требований протокола или неспособность выполнить их, включая предоставление информированного согласия (неспособность дать информированное согласие из-за умственной отсталости или языкового барьера).

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной при поступлении больных, среднее значение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между группами достоверно не различалось: в основной группе этот показатель составил $55 \pm 10,6\%$, в контрольной – $54,1 \pm 10,5\%$. По выраженности субъективных жалоб и клинических проявлений ОКС группы статистически значимо не различались.

Таким образом, в клиническое исследование были включены две группы участников по 50 человек, которые соответствовали и были сопоставимы по основным критериям отбора.

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивали с помощью следующих методов.

Лабораторные методы: определение маркеров некроза миокарда – тропонина Т, общей креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ – каждые 6 ч в течение первых суток

госпитализации, в последующем учитывали максимальные значения маркеров.

Инструментальные методы исследования: ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ. С целью изучения внутрисердечной гемодинамики проводили секторальную ЭхоКГ с расчетом основных показателей структуры и функции сердца в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии. Выполняли обязательный расчет конечно-диастолического и конечно-систолического индексов (КДИ и КСИ соответственно) и ФВ ЛЖ.

Конечные точки исследования

Главная переменная

- отсутствие клинических признаков и ЭКГ-параметров ишемии миокарда;
- стабилизация состояния (отсутствие ИМ, внезапной смерти).

Вторичные переменные

- оценка динамики выраженности клинических признаков ишемии миокарда;
- динамика кардиологических ферментов и ЭКГ-критериев.

Общую эффективность лечения оценивали по категориальной переменной, описание которой представлено в таблице 1.

Оценка переносимости

Переносимость исследуемого препарата оценивали на основании:

- объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования. С этой целью во время каждого визита проводили объективный осмотр пациентов, включающий измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня артериального давления (АД), ЭКГ, аускультацию сердца и легких; осмотр кожи и видимых слизистых оболочек;

• данных лабораторного обследования, производимого до начала и по завершении курса лечения исследуемым препаратом:

- общий анализ крови: эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (общий белок, уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина крови, креатинина, глюкозы, сердечных тропонинов Т/І);

• субъективных ощущений пациента. Во время каждого визита исследователи проводили опрос пациента, при котором учитывали наличие и степень выраженности как прогнозируемых, так и неожиданных побочных реакций.

Критериями отмены препарата являлись увеличение активности трансаминаз в ≥ 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение уровня креатинина в крови, возникновение миалгий, мышечной слабости и других симптомов непереносимости препарата, а также отказ больного от продолжения лечения.

Методы статистического анализа полученных данных

Результаты исследований обрабатывали с помощью критериев Стьюдента, Шапиро-Уилка, χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, Манна-Уитни, Фишера.

Результаты исследования

Эффективность лечения

Установлено, что препарат Тиворель[®], назначенный в составе комплексной терапии сразу же после поступления больных в стационар, улучшает электрофизиологические свойства миокарда и предупреждает появление временных нарушений ЭКГ. У пациентов основной группы уже в первые сутки после развития ОИМ реже регистрировались поздние потенциалы

желудочков (ППЖ), маркеры так называемого аритмогенного субстрата – 9,6% по сравнению с 19,8% у больных контрольной группы. В ходе дальнейшего наблюдения ППЖ в контрольной группе исчезали, а на фоне лечения препаратом Тиворель[®] – не возникали. Это позволяет предположить наличие выраженного антиишемического эффекта препарата, что подтверждается и клиническими данными.

Нами отмечена достоверно выраженная положительная динамика изменений конечной части желудочкового комплекса под влиянием терапии с препаратом Тиворель[®]. При анализе стандартных ЭКГ и данных суточного мониторинга ЭКГ у ряда больных выявлялись нарушения ритма. Достоверных различий между группами по частоте встречаемости всех проявлений аритмического синдрома как исходно, так и после терапии не наблюдалось, однако в основной группе в процессе лечения достоверно уменьшилось количество случаев желудочковых нарушений ритма в виде групповой желудочковой экстрасистолии и пробежек желудочковой тахикардии.

За период стационарного лечения у всех пациентов отмечена положительная клиническая динамика: уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, снижение уровня АД, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Уже на третьи сутки лечения с использованием исследуемого препарата Тиворель[®] реже возникали рецидивы ангинозной боли (20,8% случаев в основной группе и 32,0% – в контрольной). При этом наблюдалось снижение потребности в использовании наркотических анальгетиков с целью купирования рецидивирующего болевого синдрома (22,1 и 36,2% случаев соответственно). Кроме того, на третьи сутки после развития ОИМ у больных основной группы по сравнению с контрольной регистрировали меньшую частоту случаев атриовентрикулярных блокад (4,2 и 12,6% соответственно). В ходе анализа всего госпитального периода установлено, что у больных, получавших Тиворель[®], почти в 3 раза реже, чем в группе контроля, возникали атриовентрикулярные блокады. Частота регистрации желудочковой экстрасистолии снижалась на 7-е (на 36,2%) и 10-е сутки (на 44,6%) заболевания.

Основными факторами, определяющими летальность и неблагоприятный отдаленный прогноз у больных ОКС, была масса некротизированного миокарда и скорость формирования зоны некроза. Для выявления некроза в миокарде определяли уровень сердечных тропонинов, а также МВ фракции КФК. Пик КФК у больных основной группы составил $3,16 \pm 0,09$ мккат/л, у больных контрольной группы – $3,21 \pm 0,12$ мккат/л; МВ-КФК – $0,24 \pm 0,02$ и $0,25 \pm 0,01$ мккат/л соответственно, что свидетельствует о несущественных различиях объема изначально некротизированного миокарда. Введение препарата Тиворель[®] в первые часы на фоне стандартной терапии ОКС без подъема сегмента ST привело к уменьшению времени достижения пика активности КФК у больных основной группы ($13,5 \pm 0,6$ против $17,1 \pm 0,8$ ч у больных контрольной группы); уровень МВ-КФК составил $9,9 \pm 0,4$ и $13,9 \pm 0,6$ мккат/л соответственно. При этом зона некротического поражения (рассчитанная по изменениям активности МВ-КФК в сыворотке крови) была на 26,4% меньше у больных основной группы по сравнению с контрольной – $45,4 \pm 2,1$ г/экв. и $61,6 \pm 2,9$ г/экв. Это было обусловлено сокращением периода нормализации активности КФК и МВ-КФК в сыворотке крови в среднем на 8,1 и 9,4 ч соответственно. Сравнительно раннее наступление пика активности кардиоспецифических ферментов (КФК, МВ-КФК) свидетельствует о более быстром формировании зоны некроза, а сокращение сроков их вымывания – о предупреждении дальнейшего повреждения жизнеспособных кардиомиоцитов у больных основной группы.

Анализ эффективности по динамике кардиоспецифических биомаркеров

Анализ динамики маркеров некроза миокарда – тропонина Т, общей КФК, КФК-МВ – в группах наблюдения

Категория	Описание категории
Терапия эффективна	Отсутствие клинических и ЭКГ-параметров наличия ишемии миокарда. Стабилизация состояния (отсутствие ИМ, внезапной смерти)
Терапия неэффективна	Ухудшение состояния и наличие осложнений

Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Медиана	Мин	Макс
МВ-КФК, мккат/л	Визит 1	50	0,24	0,020	0,22	0,20	0,28
	Визит 5	47	9,92	0,347	9,80	9,08	10,79
КФК, мккат/л	Визит 1	50	3,17	0,100	3,18	2,92	3,39
	Визит 5	47	13,49	0,590	13,38	12,09	15,42
Тропонин, нг/мл	Визит 1	50	0,15	0,021	0,16	0,10	0,19
	Визит 5	47	0,08	0,024	0,10	0,03	0,15

Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Медиана	Мин	Макс
МВ-КФК, мккат/л	Визит 1	50	0,25	0,015	0,25	0,23	0,27
	Визит 5	48	13,87	0,557	13,5	12,53	15,17
КФК, мккат/л	Визит 1	50	3,21	0,108	3,22	2,97	3,44
	Визит 5	48	17,12	0,895	17,02	15,45	19,66
Тропонин, нг/мл	Визит 1	50	0,13	0,041	0,15	0,06	0,25
	Визит 5	48	0,10	0,030	0,09	0,03	0,15

Продолжение на стр. 52.

Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией

Продолжение. Начало на стр. 50.

с помощью методов описательной статистики представлен в таблицах 2 и 3.

В результате проведенного статистического анализа полученных данных выявлены значимые изменения кардиоспецифических биомаркеров в обеих группах. Повышенный уровень сердечных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов, которое при ОКС без подъема сегмента ST может быть связано с дистальной эмболизацией тромбоцитарными тромбами, образующимися в области разрыва или эрозии бляшки.

У больных основной группы содержание тропонина в крови составляло $0,15 \pm 0,02$ нг/мл, в контрольной – $0,13 \pm 0,05$ нг/мл. Увеличение уровня тропонина сопровождалось клиническими проявлениями ишемии миокарда (боль в груди, изменения на ЭКГ и появление асинергии стенки сердца). У большинства пациентов, как в основной, так и в контрольной группе, через 48-72 ч уровень тропонина нормализовался и составил $0,08 \pm 0,02$ и $0,1 \pm 0,03$ нг/мл соответственно.

Анализ эффективности по степени выраженности субъективных жалоб больных, характерных для ОКС

В ходе исследования отмечен ряд позитивных общеклинических сдвигов, а также наблюдалось значимое уменьшение выраженности субъективных жалоб участников начиная со второго визита в обеих группах пациентов. В основной группе наблюдения быстрее происходило обратное развитие болевого синдрома, чем в контрольной. Так, в первые 12 ч с момента возникновения интенсивного болевого синдрома достоверной разницы в его выраженности между группами не наблюдалось. На 3-й день лечения в сравнении с 1-м днем в обеих группах интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. С 7-го дня терапии степень болевого синдрома начала более выражено снижаться в основной группе в сравнении с контрольной группой. К окончанию срока наблюдения эта тенденция сохранилась. Уменьшение интенсивности и снижение частоты ангинозных болей сопровождалось уменьшением потребности больных основной группы в нитратах. Опрос пациентов в ходе исследования показал, что введение препарата

Тиворель® с первых дней развития ОКС положительно влияет на выраженность субъективных жалоб больных. У пациентов основной группы к 10-м суткам отмечалось значительное снижение степени выраженности таких субъективных ощущений, как чувство страха, внутреннее беспокойство, слабость, боль в области сердца или в других участках грудной клетки, ощущение нехватки воздуха. Применение препарата Тиворель® на фоне традиционной терапии ОКС без подъема сегмента ST оказало положительное влияние в комплексной терапии на основные клинические показатели.

Изменение ЭхоКГ-показателей у больных ОКС без подъема сегмента ST на фоне разных вариантов лечения

До поступления в стационар и через 10 дней с момента госпитализации при стабилизации состояния проводили ЭхоКГ. Определяли следующие параметры: конечные диастолический и систолический объемы и размеры ЛЖ (КДО и КСО; КДР и КСР), ФВ, ударный объем ЛЖ, оценивали диастолическую функцию ЛЖ. Согласно данным ЭхоКГ обе группы были исходно сопоставимы по всем изучаемым показателям, характеризующим как систолическую, так и диастолическую функции ЛЖ. В динамике наблюдения не выявлено существенных изменений величины полости ЛЖ (оценивали КДИ) в обеих группах. В то же время в основной группе в отличие от группы контроля отмечалось достоверное повышение ФВ ЛЖ уже через 7 суток лечения. При оценке результатов динамического исследования ЭхоКГ в основной группе на фоне стандартной терапии установлено, что раннее назначение препарата Тиворель® положительно влияет на гемодинамику, уменьшая дилатацию полости ЛЖ, что приводит к снижению КСО ЛЖ на 10-е сутки наблюдения. В то же время в контрольной группе отмечалась тенденция к повышению КДИ на 7-е и 10-е сутки ОИМ. ФВ ЛЖ увеличивается у больных обеих групп, но ее прирост на 10-е сутки ОИМ более значителен в основной группе: 9,3 и 6,1% соответственно. Представленные ЭхоКГ-данные позволяют заключить, что применение препарата Тиворель® в составе базисной стандартной терапии достоверно и эффективно влияет на ремоделирование ЛЖ при ОКС без подъема сегмента ST.

Оценка общей эффективности лечения исследуемым и референтным препаратами

Оценка общей эффективности препаратов была проведена с помощью интегральной переменной, которая включала стабилизацию состояния пациента, наличие осложнений, случаев повторного ИМ и внезапной смерти. У больных основной группы был зарегистрирован один Q-образующий ИМ и один ИМ без зубца Q в контрольной группе. Причины развития ИМ прямо не зависели от лечения и были связаны с длительностью и интенсивностью болевого синдрома до начала терапии и несоблюдением пациентами предписанного им ограничения двигательного режима. В обоих случаях ИМ протекал без осложнений и развился в первые 12 ч с момента поступления в стационар. В общем числе наблюдений (95) 2 случая ИМ составили 2,1%, по отношению к 47 больным основной группы – 2,1% и к 48 больным контрольной группы – 2,0%. Ни в одной из групп летальных исходов по причине ОКС не зарегистрировано.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что по эффективности лечения группы статистически значимо отличались.

Таким образом, применение препарата Тиворель® в основной группе пациентов, помимо достоверно более ранней стабилизации симптоматики ОКС, позволяло достичь достоверного снижения ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающей желудочковой тахикардии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия).

Оценка превышающей эффективности

Вывод о превышающей эффективности лечения с применением исследуемого препарата Тиворель® сделан с учетом доверительных интервалов (ДИ). Так как главная переменная эффективности – дихотомическая, то была вычислена разность долей положительных результатов в группах, оценены границы 95% ДИ для этой разности и выполнено сравнение нижней границы 95% ДИ с границей зоны превышающей эффективности (0%). Результаты вычислений приведены в таблице 4.

Таким образом, в связи с тем, что нижняя граница 95% ДИ для разности долей больше границы зоны превышающей эффективности (0%), можно сделать вывод, что комплексная терапия ОКС с применением исследуемого препарата Тиворель® (ООО «Юрия-Фарм») превосходит по эффективности стандартную терапию.

Анализ переносимости

Больные хорошо переносили внутривенное введение препарата Тиворель®. Лечение с применением исследуемого препарата в составе базисной терапии не оказало отрицательного влияния на количественные биохимические маркеры периферической крови, характеризующие состояние печени, углеводного, липидного и азотистого обмена. Разница показателей у пациентов основной и контрольной групп на всех этапах исследования была статистически незначимой. За время исследования показатели гемодинамики пациентов основной и контрольной группы были стабильными. Согласно полученным результатам ЧСС, систолическое и диастолическое АД у пациентов основной и контрольной групп существенно не отличались. У всех пациентов как основной, так и контрольной групп переносимость препарата оценена как хорошая. Ни у одного из пациентов не отмечались побочные явления, как местного, так и общего характера, развитие которых можно было бы связать с применением исследуемого препарата Тиворель®.

Выводы

1. Применение исследуемого препарата Тиворель® производства ООО «Юрия-Фарм» дополнительно к базисной терапии способствует оптимизации ведения больных ОКС без подъема сегмента ST. При комплексном лечении с применением препарата Тиворель® наблюдается более быстрый регресс клинических проявлений ОКС.

2. Использование в терапии ОКС без подъема сегмента ST препарата Тиворель® стабилизирует состояние больных и снижает частоту развития осложнений.

3. Препарат Тиворель® хорошо переносится пациентами, не вызывает серьезных побочных реакций и не оказывает отрицательного влияния на показатели лабораторных исследований крови и мочи.

4. Терапия с применением препарата Тиворель® по критерию общей эффективности превосходит стандартную терапию в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Список литературы находится в редакции.



Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода, α	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для α	1,96
Граница зоны превышающей эффективности, %	0,0
Доля положительных исходов для основной группы, %	87,2
Размер основной группы	47
Доля положительных исходов для контрольной группы, %	66,7
Размер контрольной группы	48
Разность долей, %	20,5
Стандартная ошибка	8,37
Нижняя граница 95% ДИ	4,1
Верхняя граница 95% ДИ	36,9