

В.З. Нетяженко, д.м.н., профессор, Т.И. Мальчевская, к.м.н., кафедра пропедевтики внутренней медицины №1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования



В.З. Нетяженко

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) длительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетическое действие традиционных лекарственных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода к кардиомиоциту. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны при профилактике приступов стенокардии, однако непосредственно не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.

В связи с этим в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику кардиопротекторов — средств, устраняющих нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. В настоящее время метаболическая терапия включена в схемы лечения сердечно-сосудистой патологии, в том числе и в международные рекомендации.

Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулиново-калиевой смесью (ГИК). D. Sodi-Pallaris и соавт. впервые использовали эту смесь в 1962 г.; они показали, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром инфаркте миокарда, повышает выживаемость больных в ранний постинфарктный период. В дальнейшем было доказано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами, а это, в свою очередь, приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что, блокируя окисление СЖК, можно достичь значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии стенокардии напряжения. Оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии.

Арсенал медикаментозных средств с метаболическим действием с каждым годом пополняется. В кардиологической практике широкое применение нашли такие препараты с метаболическим действием: триметазидин, ранолазин, тиотриазолин, L-карнитин, милдронат, оксиметилэтилпиридина сукцинат, кверцетин, кардонат; в неврологической — актовегин, мексидол, пиррацетам, инстенон (со свойственной им большей тропностью к миокарду или нервной ткани соответственно). Клиническая эффективность большинства из этих препаратов была показана в сравнительных исследованиях. Преимуществами метаболических средств являются отсутствие нежелательного гемодинамического влияния, хорошая переносимость во всех возрастных группах, целенаправленное влияние на метаболические механизмы развития ишемии и кардиоцитопroteкции. В последнее время метаболическая терапия стала одним из направлений в лечении коронарогенной сердечной недостаточности.

В руководстве Европейского общества кардиологов (ESC, 2006) рекомендуется назначать метаболическую терапию больным стабильной стенокардией. В частности, для уменьшения выраженности симптомов и проявлений ишемии ESC рекомендует применять метаболические средства триметазидин или ранолазин в дополнение к базисной терапии, а при непереносимости последней — вместо нее.

Ишемические и реперфузионные синдромы как частые спутники ИБС при атеросклеротическом поражении сосудов и собственно ишемия миокарда характеризуются недостаточным обеспечением тканей кислородом, истощением запасов АТФ и креатинфосфата в кардиомиоците; переключением гликолиза с аэробного на анаэробный путь; усилением внутриклеточного ацидоза; дисфункцией ионных насосных каналов; повышением уровня натрия, кальция; снижением калия в цитоплазме кардиомиоцитов. Дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в митохондриях приводит к неограниченному образованию свободных радикалов и других агрессивных факторов, которые не только повреждают клеточную мембрану кардиомиоцита, но и инициируют клеточный апоптоз — запрограммированную смерть клеток. Нарушение микроциркуляции, эндотелиальная

дисфункция, активация макрофагов, Т-лимфоцитов, индукторов клеточного апоптоза и последующее ремоделирование левого желудочка — вот лишь неполный перечень проявлений ишемической кардиомиопатии.

Энергетический метаболизм в здоровом миокарде

В миокарде при физиологических условиях синтез АТФ как главного субстрата энергетического метаболизма реализуется через циклы катаболизма глюкозы и СЖК, которые динамично уравниваются. На долю жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой) приходится 60-80% синтеза АТФ, в то время как гликолитический путь синтеза АТФ составляет 20-40% всей энергии, которая вырабатывается в сердце. Для сравнения: из 1 молекулы пальмитиновой кислоты синтезируется 134, а из стеариновой — 147 молекул АТФ, в то время как из 1 молекулы глюкозы — лишь 32 молекулы АТФ. В здоровом миокарде энергообеспечение осуществляется за счет аэробного β-окисления СЖК с дальнейшим отщеплением ацетил-КоА. Для образования того же количества АТФ из СЖК необходимо на 17% больше кислорода, чем при окислении глюкозы.

Энергия АТФ расходуется на:

- обеспечение сократительной способности миокарда и транспорт ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} через сарколемы и митохондриальные мембраны (75-80%);
- сохранение объема митохондрий, ресинтез гликогена, активирование цикла Кребса (20-25%).

Не менее важным энергетическим субстратом является глюкоза. В условиях дефицита кислорода она способна подавлять окисление СЖК. Известно, что метаболизм глюкозы осуществляется путем аэробного и анаэробного гликолиза.

Аэробный гликолиз: в случае окислительного фосфорилирования в митохондриях в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот окисление глюкозы осуществляется при участии кислорода с образованием пирувата, который приводит к синтезу незначительного (менее 10%) количества АТФ и под влиянием фермента пируватдегидрогеназы конвертируется в ацетил-КоА. Окисление 2 моль пирувата сопровождается синтезом 30 молекул АТФ, и эта реакция ингибируется избытком ацетил-КоА и СЖК. С точки зрения количества синтезированной энергии аэробный гликолиз является более продуктивным метаболизмом глюкозы.

Анаэробный гликолиз — метаболизм глюкозы в цитозоле кардиомиоцита без участия кислорода. При анаэробном пути глюкоза аналогичным образом превращается в пируват, но с последующим преобразованием последнего в лактат (молочную кислоту). При отсутствии или дефиците в клетке кислорода пирувиноградная кислота подлечит восстановлению до молочной кислоты. Такой механизм является менее энергетически выгодным, однако он играет важную роль при возникновении ишемии миокарда.

Особенности энергетического метаболизма в условиях ишемии миокарда

Известно, что при гипоперфузии нарушается процесс образования энергии и истощаются ее резервы. При уменьшении поступления кислорода в кардиомиоцит в митохондриях накапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, способных разрушать клеточные мембраны.

Среди повреждающих механизмов можно выделить:

- ингибирование утилизации глюкозы во время ишемии и реперфузии;
- разрозненность окисления в электронно-транспортной цепи митохондрий;
- нарушение свойств мембранных ферментов;
- угнетение функции митохондрий и скорости продукции АТФ;

- повышение проницаемости мембран для ионов Ca^{2+} , что сопровождается усилением β-адренергического ответа миокарда.

При возникновении ишемии в кардиомиоцитах не происходит адекватного синтеза креатинфосфата и АТФ; концентрация последнего прогрессивно снижается; активизируется анаэробный гликолиз, при котором из пирувата синтезируются лактат и всего 2 молекулы АТФ. Анаэробный гликолиз не может удовлетворить энергетическую потребность кардиомиоцита, так как обеспечивает синтез не более чем 50% необходимой АТФ. Излишек лактата, поступая в клетку, служит надежным признаком ишемии.

В условиях ишемии первоочередное значение приобретает активация гликолитических путей образования АТФ. При энергодифиците кардиомиоциты начинают использовать глюкозу из эндогенного гликогена, так как она уже фосфорилирована (в отличие от экзогенной глюкозы, которая транспортируется в клетку) и ее утилизация не нуждается в затратах АТФ для начальной активации. Тем не менее запасы гликогена в кардиомиоцитах истощаются достаточно быстро, вследствие чего возникает необходимость активации резервных путей образования АТФ.

Кратковременную поддержку энергетического состояния сердца в условиях ограниченного поступления кислорода обеспечивает распад молекулы глюкозы до 2 молекул пирувата в фосфоглицераткиназной и пируваткиназной реакциях, в результате которых АДФ фосфорилируется до АТФ.

Таким образом, при ишемии миокарда используется эндо- и экзогенный пируват, который активно поглощается миокардом из крови. Пируват переносится к митохондриям, где при участии пируватдегидрогеназы трансформируется в ацетил-КоА. Активность пируватдегидрогеназы считается решающим фактором в гликолитическом пути образования энергии. Из одной молекулы глюкозы при трансформации в пируват образуются 2 молекулы АТФ, а при последующем окислении пирувата в цикле трикарбоновых кислот — 34 молекулы АТФ. При ишемии метаболизм кардиомиоцита «переключается» на использование жирных кислот (ЖК) вместо окисления других субстратов, в частности глюкозы. Тем не менее это требует на 15% больших затрат молекулярного кислорода, так как «кислородная стоимость» окисления глюкозы является ниже таковой окисления ЖК, из-за чего в условиях ишемии преимущество имеет тот путь окисления глюкозы, который позволяет эффективно использовать остаточный кислород.

Итак, в условиях ишемии замедляется работа дыхательной цепи и цикла Кребса, постепенно уменьшается образование ацетил-КоА, снижается скорость окисления не только глюкозы, но и ЖК. Накопленные недоокисленные ЖК разобщают тканевое дыхание, способствуют развитию ацидоза, перегрузке клетки Са и Na, что необратимо нарушает расслабление кардиомиоцита и в дальнейшем его сократимость.

Ранее проведенные исследования показали, что аэробный метаболизм прекращается при замедлении коронарного кровотока <0,56 мл/мин/кг массы миокарда. При усугублении ишемии единственным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с образованием АТФ и лактата. Под влиянием лактатдегидрогеназы молочная кислота может окисляться повторно, образуя пируват. Избыток молочной кислоты приводит к тканевому лактатацидозу, который разобщает окислительное фосфорилирование и вызывает перегрузку кардиомиоцитов Ca^{2+} . Лактатацидоз, активируя фосфолипазу А2, обуславливает повреждение мембранных структур и инициирует процессы перекисного окисления липидов. Избыток лактата сдвигает равновесие в сторону

Продолжение на стр. 4.

В.З. Нетяженко, д.м.н., профессор, Т.И. Мальчевская, к.м.н., кафедра пропедевтики внутренней медицины №1, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого, рандомизированного мультицентрового исследования

Продолжение. Начало на стр. 3.

ацидоза, который активирует периферические болевые рецепторы сегментов С7-Т4 спинного мозга, вызывая развитие ангинозных болей. Формируется гипоксический тип метаболизма. Это обуславливает ведущее значение в метаболической терапии именно снижения внутриклеточного лактата путем трансформации в пируват.

Таким образом, одной из основных задач метаболической терапии является замедление окисления СЖК и «переключение» метаболизма кардиомиоцита на окисление глюкозы, что позволяет более эффективно использовать кислород.

Значительный прогресс в понимании роли энергетического метаболизма сердца в патогенезе ишемии миокарда способствовал разработке новой метаболической концепции в лечении больных ИБС. Оптимизация энергетического метаболизма миокарда базируется на повышении окисления глюкозы миокарда, что усиливает функциональную способность сердца и защищает миокард от ишемических и реперфузионных повреждений. При условии хронической гипоперфузии потребление глюкозы миокардом может улучшаться при модуляции метаболизма СЖК с помощью препаратов, ингибирующих их окисление. С учетом разнонаправленности механизмов развития и прогрессирования ИБС и разнообразия механизмов защиты миокарда классификация медикаментозных средств с кардиопротекторными свойствами является несколько условной. Так, выделяют препараты, оказывающие прямое (непосредственно уменьшают выраженность влияния патогенных факторов на кардиомиоцит) и непрямое (снижают нагрузку на сердечную мышцу) действие. Эффект прямых кардиопротекторов обусловлен влиянием на метаболизм непосредственно в кардиомиоцитах, стабилизацией клеточных мембран, расширением коронарных сосудов и центральным влиянием на активность нервных центров, регулирующих сосудистый тонус. К этой группе средств относится и отечественный препарат тиотриазолин. Он является классическим антиоксидантом и, влияя на энергетические процессы в миокарде, уменьшает потребность последнего в кислороде. Кроме того, препарат стабилизирует мембрану кардиомиоцитов, оказывает антиаритмический эффект, имеет выраженную анаболическую активность.

При условии гипоперфузии миокарда тиотриазолин эффективно устраняет дисбаланс в системе адениновых нуклеотидов АТФ—АДФ—АМФ, предотвращает быстрое истощение энергетических ресурсов клеток и переход их метаболизма на энергетически менее выгодный анаэробный путь окисления глюкозы. Сниженное содержание креатинфосфокиназы при лечении пациентов со стабильной стенокардией свидетельствует о положительном влиянии препарата на энергетический обмен и стабилизацию мембран кардиомиоцитов. В условиях тканевой гипоксии тиотриазолин эффективно устраняет изменения в цикле Кребса. По способности снижать уровень молочной, а также повышать содержание пировиноградной и яблочной кислот тиотриазолин в 3 раза превосходит пирацетам.

Кардиопротекторный эффект тиотриазолина реализуется посредством влияния на биоэнергетический обмен ишемизированного миокарда, в результате чего повышается уровень эндогенного гликогена и уменьшается содержание СЖК, что было показано в эксперименте на животных.

Многочисленные исследования посвящены изучению препарата тиотриазолина у пациентов с разными формами ИБС, в частности со стабильной стенокардией. Препарат включали в комплекс метаболической терапии при лечении больных со стабильной стенокардией I-IV ФК, с подтвержденными ЭКГ-признаками ишемии, постинфарктным кардиосклерозом. Если триметазидин существенно не влиял на показатели кардиогемодинамики, статистически достоверно не изменял уровень систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений, то назначение тиотриазолина больным с постинфарктным кардиосклерозом способствовало улучшению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка. В результате было показано, что комплексная терапия пациентов с постинфарктной стенокардией с использованием нитросорбида, фенигидина и тиотриазолина положительно влияет на внутрисердечную гемодинамику не только благодаря снижению преднагрузки (нитросорбид), постнагрузки (фенигидин), но и за счет повышения инотропной функции сердца, кардиопротекторного действия тиотриазолина как средства метаболической коррекции ишемизированного миокарда.

В исследованиях, посвященных применению тиотриазолина у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, показано положительное влияние препарата на течение заболевания; в частности, отмечены уменьшение выраженности болевого синдрома и восстановление сердечного ритма. У пациентов со стенокардией уменьшалось количество ангинозных приступов, увеличивалась толерантность к физической нагрузке и уменьшалась гиперлипидемия.

Считается, что клинический эффект тиотриазолина обусловлен противоишемическими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими и иммуномодулирующими свойствами. Препарат усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, улучшает процессы окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного АТФ, активирует антиоксидантную систему и замедляет процессы окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, снижает его чувствительность к катехоламинам, предупреждает прогрессирование снижения сократительной способности сердца, способствует уменьшению зон некроза и ишемии миокарда. Антиоксидантный эффект реализуется путем повышения уровня каталазы, снижения уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, свободных радикалов и уменьшения за счет этого оксидативного стресса и процессов окисления свободных радикалов. Тиотриазолин в качестве дополнительной терапии назначают при остром инфаркте миокарда, стенокардии напряжения и покоя, постинфарктном кардиосклерозе, аритмиях. Благодаря уникальной молекулярной структуре тиотриазолин обладает свойствами как прямого, так и непрямого кардиопротектора, т. е. действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, а опосредованно оказывает антиагрегантный и метаболический эффекты, снижая тем самым нагрузку на миокард.

Основной целью настоящего исследования была оценка эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин в таблетках («Артериум») по сравнению с таковыми плацебо у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Материалы и методы

В исследование включили 292 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $63,1 \pm 2,0$ года; преобладали

Показатель	Mann-Whitney, U	Wilcoxon, W	Z	p	Вывод об однородности групп*
Продолжительность выполняемого напряжения, мин	9004	18320	-0,273	0,785	однородные
Максимальная рассчитанная ЧСС, уд/мин	10155,5	20595,5	-0,212	0,832	однородные
Максимальная достигнутая ЧСС, уд/мин	10230,5	20670,5	-0,093	0,926	однородные
% максимальной ЧСС от рассчитанной	10246	20686	-0,071	0,943	однородные
Максимальный САТ, мм рт. ст.	9641	19794	-0,836	0,403	однородные
Максимальный ДАТ, мм рт. ст.	9824,5	19835,5	-0,475	0,635	однородные
Максимальная работа, МЕТ	3760,5	7676,5	-0,591	0,554	однородные

* Вывод сделан с уровнем значимости 0,05.

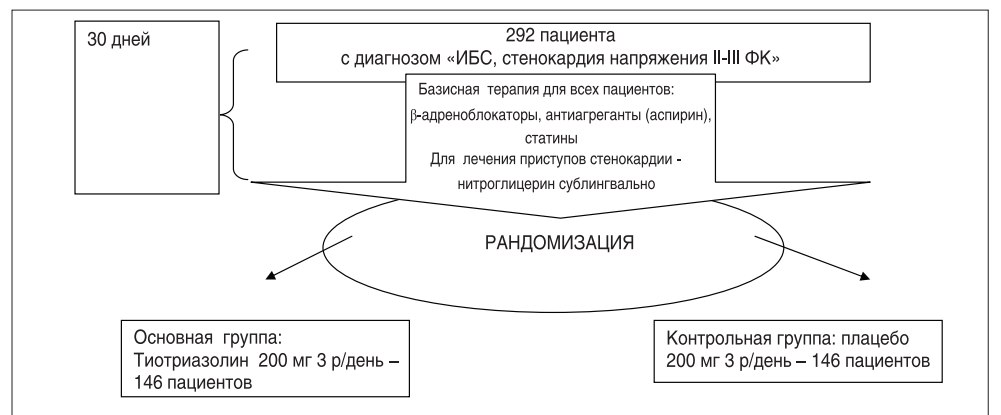


Рис. 1. Дизайн исследования

мужчины). Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинического и лабораторного исследований, тредмил-теста, соответствующих изменений на ЭКГ и ЭхоКГ.

Согласно рекомендациям ESC по лечению стабильной стенокардии (2006) всем больным, включенным в исследование, назначали базисную терапию: бета-адреноблокаторы, антиагреганты, статины, антагонисты кальция. Для купирования приступов стенокардии пациентам назначали нитроглицерин сублингвально. Через 30 дней лечения проводилось обследование, после чего участников рандомизировали на основную и контрольную группы лечения. Пациенты основной группы на фоне базисной терапии получали препарат Тиотриазолин, а участники контрольной – плацебо (рис. 1). По гемодинамическим показателям группы были однородными, сопоставимыми по количеству перенесенных инфарктов миокарда, проведенных интервенционных вмешательств, осуществленных коронарографий, уровню толерантности к физической нагрузке, наличию ассоциированных состояний, в частности артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и сердечной недостаточности II-III ФК (табл.).

Тиотриазолин/плацебо назначали по 2 таблетки 3 р/сут в течение 30 дней. Пациенты проходили стационарное лечение в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы № 2 г. Киева. Всем участникам проводилось общеклиническое обследование, определялись биохимические показатели: активность трансаминаз и МВ-КФК, билирубин, липиды, общий холестерин, триглицериды, креатинин, глюкоза крови, калий, натрий. Учитывались особенности клинического течения основного заболевания, включая оценку болевого синдрома, частоту приступов стенокардии, нитроглицериновый порог, толерантность к физической нагрузке. Оценивались основные показатели ЭКГ и суточного мониторинга ЭКГ (СМ ЭКГ), а именно продолжительность интервалов PQ, QRS и QT; при отсутствии противопоказаний проводился тредмил-тест.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ Excel. Достоверность различий оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Критериями эффективности считали уменьшение количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда по данным СМ ЭКГ, увеличение толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста, нормализацию лабораторных показателей.

Показатели эффективности метаболической терапии:

- увеличение времени до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм до завершения курса лечения (при проведении тредмил-теста);
- уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- снижение нитроглицеринового порога, которое сопровождалось уменьшением количества эпизодов ишемии и количества принятых таблеток нитроглицерина (за неделю) до завершения курса лечения;
- уменьшение количества и суммарной продолжительности эпизодов ишемии за сутки по данным СМ ЭКГ;
- повышение выживаемости больных.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в группе применения Тиотриазолина наблюдалась положительная динамика клинического течения стенокардии напряжения. Так, отмечался более быстрый регресс болевого синдрома: к 5-му дню пребывания в стационаре болевой синдром наблюдался только у 9 пациентов 1-й и у 43 больных 2-й группы. К 10-му дню ни у одного участника группы приема Тиотриазолина болевой синдром не наблюдался.

Исходно достоверных отличий между группами по частоте ангинозных приступов (за неделю и сутки), их продолжительности, количеству принятых таблеток нитроглицерина для купирования одного приступа и общего количества таблеток нитроглицерина в сутки не отмечалось. В динамике наблюдения в группе больных со стенокардией

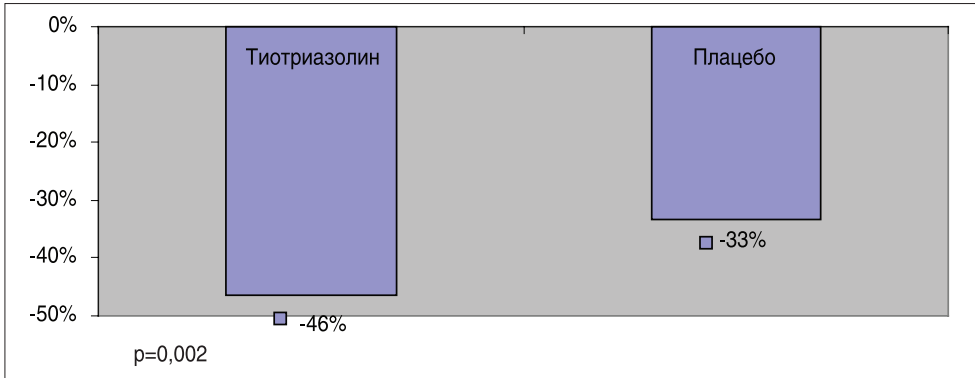


Рис. 2. Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю

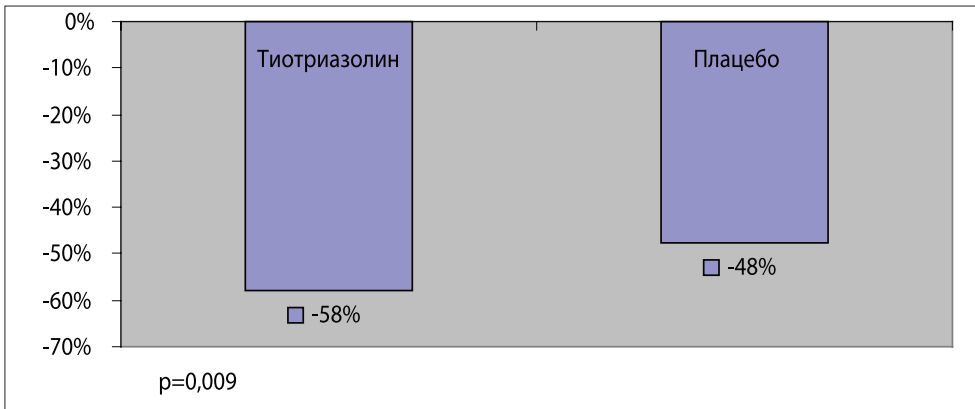


Рис. 3. Уменьшение количества таблеток нитроглицерина, принятых за неделю

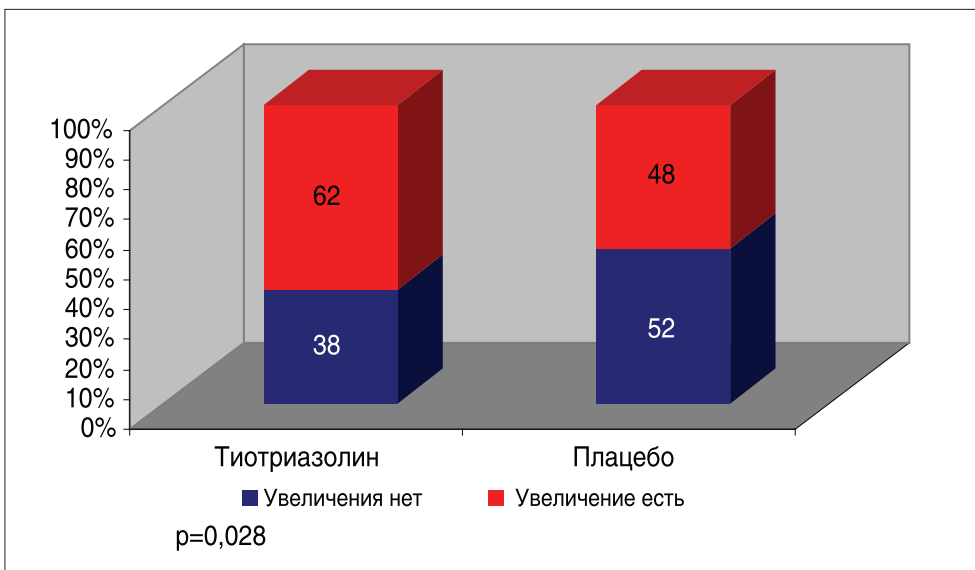


Рис. 4. Увеличение продолжительности периода выполнения нагрузки на 1 мин и более по результатам тредмил-теста

напряжения II-III ФК, которые получали Тиотриазолін, отмечено уменьшение среднего количества типичных приступов стенокардии за неделю на 46,32% – с $4,94 \pm 0,22$ (визит 2) до $2,65 \pm 0,11$ (заключительный визит; $p < 0,01$), а также среднего количества принятых таблеток нитроглицерина на 57,94% – с $4,66 \pm 0,31$ (визит 2) до $1,96 \pm 0,15$ (заключительный визит; $p < 0,01$). В группе плацебо количество ангинозных приступов уменьшилось на 33,24% – с $5,01 \pm 0,21$ (визит 2) до $3,34 \pm 0,12$ (заключительный визит; $p < 0,01$), а среднее количество принятых таблеток нитроглицерина – на 47,75% – с $4,48 \pm 0,13$ (визит 2) до $2,34 \pm 0,11$ (заключительный визит; $p < 0,01$). В конце наблюдения основная и контрольные группы достоверно отличались по частоте ангинозных приступов – $2,65 \pm 0,11$ и $3,34 \pm 0,12$ ($p < 0,05$); их продолжительности – $6,43 \pm 0,21$ и $8,62 \pm 0,24$ мин ($p < 0,001$); количеству таблеток нитроглицерина в сутки – $1,96 \pm 0,15$ и $2,34 \pm 0,11$ таблетки соответственно ($p < 0,05$). Отмечено также уменьшение продолжительности ангинозных приступов, количества таблеток нитроглицерина для купирования одного приступа стенокардии и общего количества таблеток нитроглицерина, принятых за сутки, в группе больных, которые получали Тиотриазолін ($p < 0,001$ для всех показателей; рис. 2-3).

Таким образом, анализ клинического течения стабильной стенокардии напряжения у больных, получавших на фоне базисной терапии Тиотриазолін, свидетельствовал о его положительном влиянии на клиническую симптоматику.

Через 30 дней терапии достоверное отличие между группами по частоте и продолжительности приступов стенокардии, количеству принятых таблеток нитроглицерина в сутки свидетельствовало об антиангинальных свойствах Тиотриазолина и его положительном влиянии на течение стабильной стенокардии.

Эффективность препарата оценивалась при анализе результатов СМ ЭКГ и тредмил-теста до и через 30 дней после лечения. Так, по данным СМ ЭКГ было достоверно установлено уменьшение средней продолжительности эпизодов ишемии на 22,79% в основной группе и на 15,05% в контрольной. При проведении тредмил-теста время до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм или ангинозной боли в основной группе (Тиотриазолін) увеличивалось в среднем на 1,87 мин (на 27,48% по сравнению с исходными данными), в то время как в контрольной группе (плацебо) – на 0,85 мин (на 17,48% по сравнению с исходными данными) (рис. 4). Такое увеличение времени выполнения физической нагрузки до появления стойкой депрессии сегмента ST в группе применения Тиотриазолина по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо свидетельствует о противоишемическом эффекте (рис. 5-7).

Анализ динамики лабораторных данных не продемонстрировал отрицательного влияния препаратов на показатели общего анализа крови и мочи в обеих исследуемых группах. Достоверно не изменялись уровни трансаминаз и показатели липидного спектра крови, что говорит об отсутствии отрицательного влияния на состояние печени и почек. Отсутствие нежелательной динамики лабораторных показателей свидетельствует о безопасности курсового лечения исследуемым препаратом.

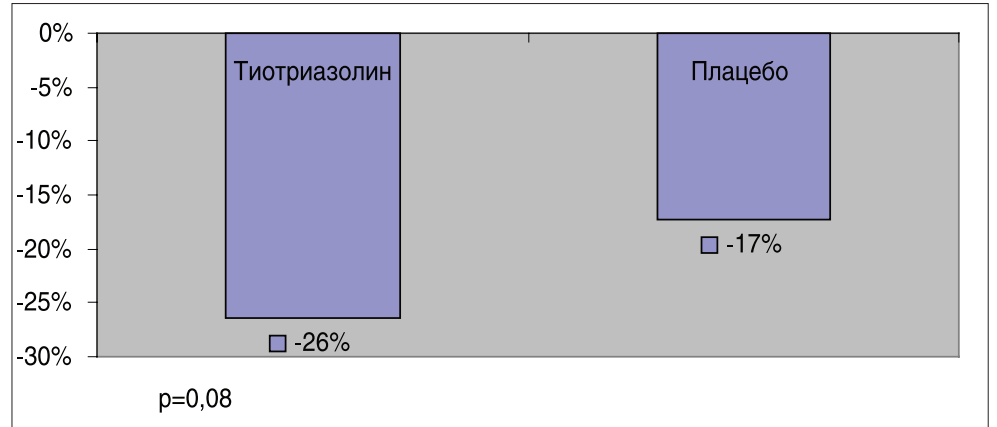


Рис. 5. Уменьшение количества эпизодов ишемии в сутки

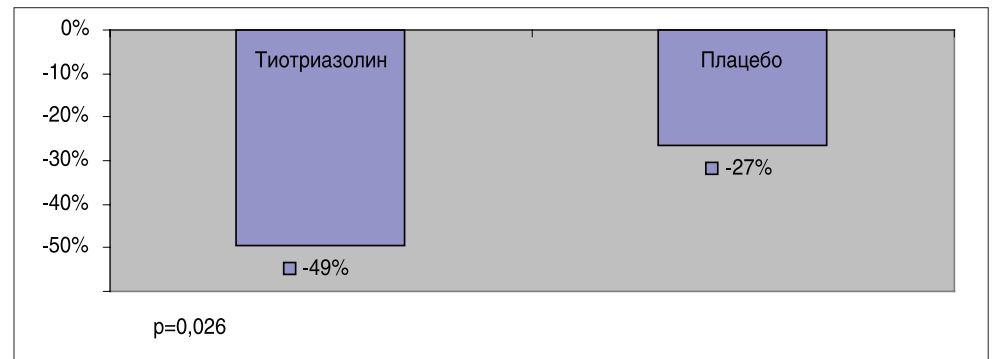


Рис. 6. Уменьшение общей продолжительности эпизодов ишемии в сутки

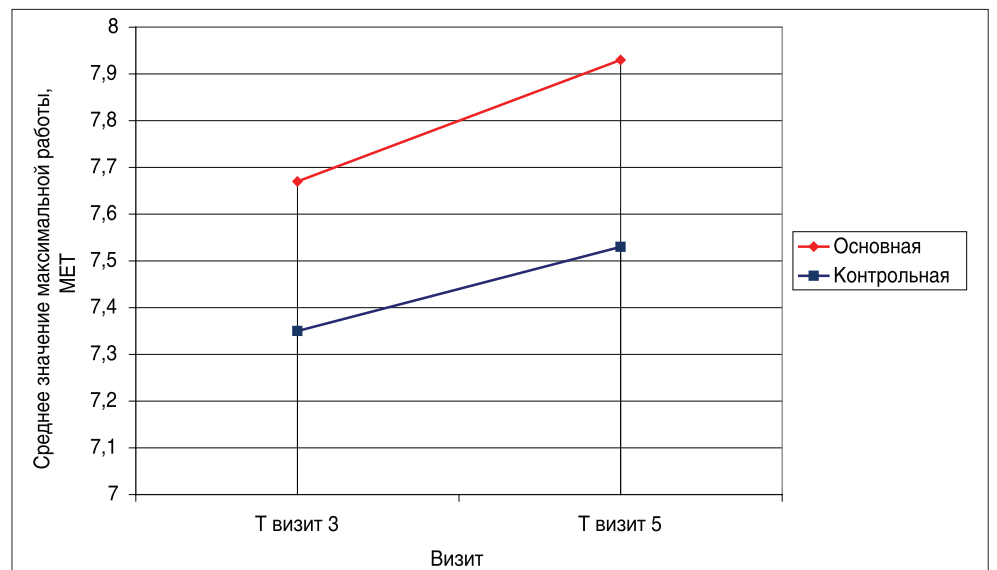


Рис. 7. Динамика для максимальной работы

Сравнительная характеристика побочных явлений при приеме Тиотриазолина и плацебо

Сравнительная оценка переносимости препарата проведена на основании анализа данных объективного обследования и субъективных ощущений, которые сообщались пациентами, а также результатов проведенного ЭКГ и СМ ЭКГ. Ни у одного пациента на фоне приема препарата не наблюдалось аллергических реакций, тошноты, бронхообструктивного синдрома и других побочных явлений, требующих отмены лечения. По данным проведенных тредмил-тестов в начале лечения и через 30 дней было выявлено достоверное увеличение длительности физической нагрузки до появления ангинозной боли. Помимо этого, достоверно увеличилось время физической нагрузки в основной группе.

В ходе клинических исследований была показана безопасность использования пероральной формы Тиотриазолина. Так, ее применение целесообразно у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне современной базисной терапии, включающей назначение нитратов, статинов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, дезагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Выводы

1. Препарат способствовал уменьшению клинической симптоматики больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. На фоне стандартной терапии применение Тиотриазолина привело к достоверному (на 27,48%; $p=0,007$) увеличению продолжительности физической нагрузки до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм или ангинозной боли по сравнению с исходными данными (в группе плацебо это отличие было менее выраженным и составило 17,48%), а также к уменьшению средней продолжительности эпизодов ишемии на 22,79% по данным холтеровского мониторинга.

2. Статистически более значимое уменьшение продолжительности и частоты приступов стенокардии на 46,3%, количества принятых таблеток нитроглицерина в неделю на 57,9% по сравнению с исходными данными после завершения 30-дневного курса Тиотриазолина на фоне базисной терапии свидетельствовало о его клинической эффективности у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

3. Уменьшение количества приступов стенокардии и нитроглицеринового порога при заключительном визите по сравнению с исходными данными было более значимым в группе больных, которые получали Тиотриазолін, чем в группе плацебо ($p=0,028$).

4. Тиотриазолін показал себя эффективным, хорошо переносимым и безопасным препаратом в терапии больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК.

Список литературы находится в редакции.

