

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НА ОСНОВЕ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТАЩУК В. К., МАКОВИЙЧУК И. А., ТУРУБАРОВА-ЛЕУНОВА Н. А., ИВАНЧУК П. Р.
ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина
КМУ «Черновицкий областной клинический кардиологический центр», г. Черновцы, Украина

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые недуги занимают первое место в структуре заболеваний, они определяют почти две трети всех случаев смерти и составляют треть причин инвалидности в мире. Сердечно-сосудистая патология выявляется у 3/4 взрослого населения Украины, у 2/3 она является причиной смерти, в то время как в большинстве стран ее доля не превышает 50%.

Ишемия миокарда играет определяющую роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС). Преимущественно причиной смерти при ишемической болезни сердца является атеросклеротический кардиосклероз, доля которого составляет 78% среди всего населения и половину — среди трудоспособного.

Патофизиологические процессы на тканевом и клеточном уровне, происходящие при ИБС, получили название «ишемический каскад». Коронарная окклюзия приводит к понижению перфузии миокарда, вследствие чего развивается клеточная гипоксия, нарушаются процессы метаболизма, возникает внутриклеточный ацидоз [2]. Гипоксия является универсальным патологическим процессом, сопровождающим и определяющим развитие разнообразной патологии. В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Одной из причин нарушения продукции энергии в гипоксической клетке может быть нарушение системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции.

На сегодняшний день продолжают поиски, синтез и создание новых лекарственных препаратов на основе пяти-, шестичленных гетероциклических соединений и их конденсированных аналогов. Важно подтверждение возможности использования метаболической терапии у больных ИБС, что отражено в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов и Украинской ассоциации кардиологов [3]. Многоцентровыми исследованиями был доказан антиишемический и антиангинальный эффект таких препаратов, как триметазидин и ранолазин, разрешенных к использованию в качестве дополнения к стандартной терапии. Небольшое количество клинических исследований эффективности других метаболических препаратов, особенно отечественных, не позволяет использовать их в полной мере, однако они остаются достаточно популярными в нашей стране. В ряде проведенных клинических исследований были получены данные об эффективности отечественного препарата Тиотриазолин® в составе комплексной терапии ИБС. На фоне курсового применения препарата у пациентов со стенокардией отмечено уменьшение частоты и выраженности болевых приступов, снижение потребности в нитроглицерине, повышение толерантности к физической нагрузке [7, 8].

На сегодняшний день существует группа лекарственных препаратов метаболического действия, применяемых в комплексной терапии вместе со стандартными средствами, что позволяет повысить эффективность проводимого лечения в целом. Особенностью

этих препаратов является способность повышать энергосберегающие и энергосинтезирующие функции клеток, при этом не влияя на центральную гемодинамику, и таким образом защищать кардиомиоциты. Одним из таких лекарственных средств является Антарес® [10].

Цель исследования: доведение противоишемического и кардиопротекторного действия препарата Антарес® (раствор для инъекций, 50 мг/мл, «Галичфарм») и определение эффективности терапии с применением данного препарата в составе комплексной терапии у больных с ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения II-III класса (ФК) в сравнении со стандартной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 145 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет со стабильной стенокардией II-III ФК. Из них 58 пациентов вошли в I основную группу, еще 58 — во II основную группу и 29 — в контрольную. Пациенты I основной группы получали дополнительно к стандартной терапии исследуемый препарат Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл, ампулы по 4 мл, в суточной дозе 400 мг, пациенты II основной группы — препарат Тиотриазолин®, раствор для инъекций, 25 мг/мл, ампулы по 4 мл, 2 раза в день в суточной дозе 200 мг при курсовом внутримышечном введении в течение 14 дней в составе комплексной терапии, а пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию для стабильной стенокардии напряжения II—III ФК.

Стандартная терапия стабильной стенокардии напряжения II—III ФК включала: нитраты, β-адреноблокаторы, антитромбо-

цитарные препараты, антагонисты кальция, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Критерии включения больных в исследование:

- ИБС, стабильная стенокардия напряжения II—III ФК;
- пациенты обоих полов от 35 до 75 лет;
- продолжительность тредмил-теста от 4 до 15 мин;
- положительный результат тредмил-теста (R. Bruce):
 - ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): горизонтальная или косонисходящая депрессия/элевация сегмента ST на 1 мм и/или
 - приступ ангинозной боли.
- Оценка эффективности исследуемого препарата основывалась на изменении основных

инструментальных и клинических показателей — прироста продолжительности дозированной физической нагрузки после лечения по данным тредмил-теста. Эффект от приема препарата Антарес® определяли как:

- увеличение продолжительности дозированной физической нагрузки не менее чем на 1 мин;
- уменьшение приступов стенокардии за неделю на 50%;
- уменьшение количества таблеток нитроглицерина за неделю на 50%.

Анализ полученных данных производился с помощью встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета приложений SPSS 13.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика показателей тредмил-теста приведена на рис. 1.

Результаты, полученные при проведении тредмил-теста в сравниваемых группах, приведены в табл. 1-3.

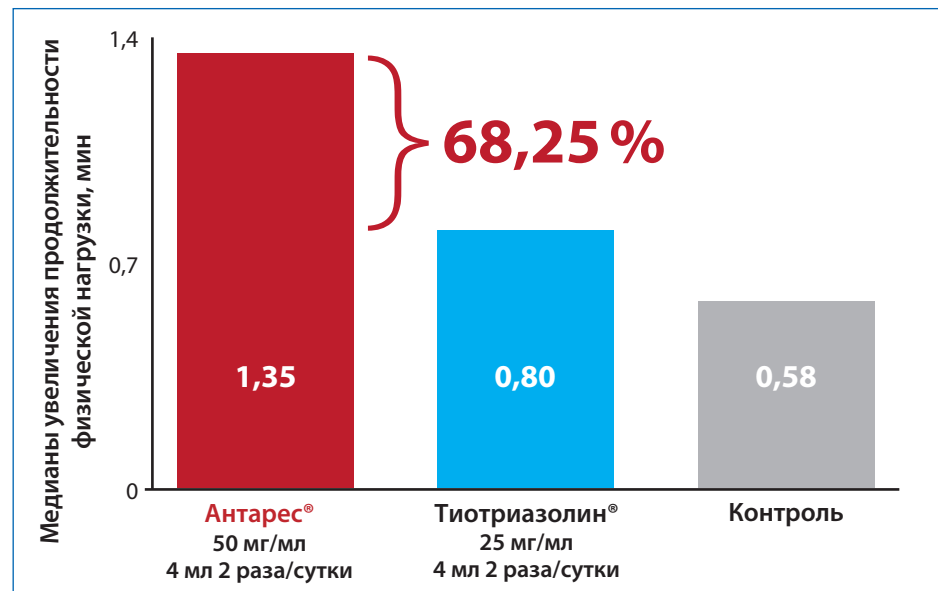


Рисунок 1. Противоишемический эффект препарата Антарес® мощнее эффекта препарата Тиотриазолин® почти на 70%

Таблица 1. Результаты оценки динамики выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочной пробы (тредмил-тест) по модифицированному протоколу R. Bruce для I основной группы

Параметр	Визит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Продолжительность выполненной физической нагрузки, мин	V1	58	6,92	6,01	2,04	4,07	11,93	5,45	8,08
	V3	58	8,37	7,28	2,18	5,20	13,62	6,65	9,90
	V3 – V1	58	1,45	1,35	0,86	–1,53	4,50	1,08	1,81

Таблица 2. Результаты оценки динамики выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочной пробы (тредмил-тест) по модифицированному протоколу R. Bruce для II основной группы

Параметр	Визит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Продолжительность выполненной физической нагрузки, мин	V1	58	6,86	6,05	2,09	4,17	12,18	5,50	7,67
	V3	58	7,93	6,73	2,27	5,67	13,35	6,23	9,38
	V3 – V1	58	1,07	0,80	0,85	–0,72	4,05	0,55	1,37

Таблица 3. Результаты оценки динамики выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочной пробы (тредмил-тест) по модифицированному протоколу R. Bruce для контрольной группы

Параметр	Визит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Продолжительность выполненной физической нагрузки, мин	V1	29	6,51	6,22	1,25	5,25	11,05	5,82	6,97
	V3	29	7,50	6,88	1,94	4,38	11,93	5,99	8,61
	V3 – V1	29	0,99	0,58	1,20	–1,48	4,08	0,19	1,73



➔ Согласно полученным результатам анализа можно сделать следующие выводы:

1. В I основной группе медиана увеличения продолжительности выполненной физической нагрузки составила 1,35 мин (НК = 1,08; ВК = 1,81).

2. Во II основной группе медиана увеличения продолжительности выполненной физической нагрузки составила 0,80 мин (НК = 0,55; ВК = 1,37).

3. В контрольной группе медиана увеличения продолжительности выполненной физической нагрузки составила 0,58 мин (НК = 0,19; ВК = 1,73).

На основании полученных результатов можно констатировать, что наблюдается тенденция к увеличению продолжительности выполненной физической нагрузки в I и II основных группах по сравнению с контрольной группой.

Также имеет место тенденция к большему росту продолжительности выполненной нагрузки в I основной группе по сравнению с II основной группой. Процентные изменения (увеличение) продолжительности выполненной нагрузки при проведении нагружающей пробы (тредмил-тест) по модифицированному протоколу R. Bruce

в группах за 14 дней комплексной терапии составляли:

- ➔ в I основной группе — 20,9%;
- ➔ во II основной группе — 15,6%;
- ➔ в контрольной группе — 15,3%.

На основании полученных результатов анализа можно сделать следующие выводы. Общая продолжительность физической нагрузки при проведении нагружающей пробы (тредмил-тест) по модифицированному протоколу R. Bruce в конце курса лечения растет статистически значимо больше ($p < 0,001$) при применении препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением только стандартной терапии. Общая продолжительность выполненной физической нагрузки при проведении нагружающей пробы возрастает статистически значимо больше ($p < 0,001$) при применении препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением препарата Тиотриазолин®, раствор для инъекций, 25 мг/мл в суточной дозе 200 мг (рис. 2).

Анализ эффективности по изменению количества приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина или молсидомина приведен на рис. 3.

➔ На основании полученных результатов анализа можно сделать следующие выводы

1. При применении препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг на фоне стандартной терапии количество приступов стенокардии на фоне лечения снизилось статистически значимо больше, чем при применении стандартной терапии стабильной стенокардии II–III ФК ($p < 0,001$), что свидетельствует в пользу большей эффективности комплексной терапии с применением препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг на фоне стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

2. При применении препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг на фоне стандартной терапии количество принимаемых таблеток нитроглицерина за 1-ю и 2-ю неделю лечения по сравнению с неделей до начала комплексной терапии снизилось статистически значимо больше, чем при применении стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III ФК ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

3. При применении препарата Тиотриазолин®, раствор для инъекций, 25 мг/мл в суточной дозе 200 мг на фоне стандартной терапии в конце 2-й недели количество приступов стенокардии на фоне лечения снизилось статистически значимо больше, чем при применении стандартной терапии стабильной стенокардии II–III ФК ($p < 0,001$), что свидетельствует в пользу большей эффективности комплексной терапии с применением препарата Тиотриазолин®, раствор для инъекций, 25 мг/мл в суточной дозе 200 мг на фоне стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией стабильной стенокардии напряжения I–III ФК.

4. При применении препарата Тиотриазолин®, раствор для инъекций, 25 мг/мл в суточной дозе 200 мг на фоне стандартной терапии количество принимаемых таблеток нитроглицерина за 2-ю неделю лечения по сравнению с неделей до начала комплексной терапии снизилось статистически значимо больше, чем при применении стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III ФК ($p < 0,001$).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА АНТАРЕС®

Оценка безопасности и переносимости препарата Антарес®, 50 мг/мл в курсовой дозе 400 мг/сут, а также сравнение с безопасностью применения препарата Тиотриазолин®, 25 мг/мл (курсовая доза — 200 мг/сут) также были одними из задач данного исследования комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. При наблюдении в течение 14 дней оценивали возможные побочные реакции на терапию разными дозами тиазотной кислоты (200 и 400 мг/сут).

➔ Конечные критерии для оценки переносимости были следующие:

➔ доля пациентов, которым досрочно (до завершения 14-дневного курса) прекращена терапия Антаресом, раствор для инъекций 50 мг/мл, вследствие развития серьезных побочных реакций/явлений;

➔ доля пациентов, которым была досрочно прекращена терапия Антаресом, раствор для инъекций 50 мг/мл вследствие индивидуальной непереносимости или повышенной индивидуальной чувствительности к тиазотной кислоте;

➔ доля пациентов, которым была досрочно прекращена терапия Антаресом, раствор для инъекций 50 мг/мл вследствие решения пациента прекратить участие в исследовании (пациент отозвал информированное согласие на участие в исследовании) по причине несерьезной побочной реакции или явления.

Безопасность ЛС Антарес® (400 мг/сутки тиазотной кислоты) и Тиотриазолин® (200 мг/сутки) оценивали с помощью лабораторных исследований (включая показатели био-химии и гематологические показатели), так же оценивали жизненно важные функции организма, регистрировали клинические побочные явления (заболевания, признаки или симптомы), проводили мониторинг ЭКГ.

В анализ безопасности применения испытуемых ЛС по частоте и характеру побочных действий/реакций были включены 145 пациентов. Ни у одного пациента в данном исследовании не было зарегистрировано побочных реакций (табл. 5).

Таблица 4. Шкала оценки общей непереносимости

Переносимость	Описание
Хорошая	Не зарегистрировано возникновение ПР/ПЯ
Удовлетворительная	Зарегистрированы ПР/ПЯ, не требующие отмены исследуемого ЛС
Неудовлетворительная	Зарегистрированы серьезные и/или несерьезные ПР/ПЯ, требующие отмены исследуемого ЛС, а также оказывающие значительное неблагоприятное влияние на состояние больного, требуют дополнительных медицинских мер

Примечания: ПР — побочная реакция; ПЯ — побочное явление; ЛС — лекарственное средство.

Таблица 5. Оценка безопасности препаратов по частоте и характеру ПР

Оцениваемый показатель	I основная группа Антарес® 50 мг/л (400 мг/сут)	II основная группа Тиотриазолин® 25 мг/л (200 мг/сут)	Контроль
Количество пациентов, оцениваемых по развитию ПР	58	58	29
Количество ПР	0	0	0
Пациенты с ПР	0	0	0
Количество серьезных ПР	0	0	0
Пациенты с серьезными ПР	0	0	0
Пациенты, выбывшие по причине возникновения ПР	0	0	0
Пациенты с умеренной дозой или временным прекращением приема исследуемого препарата по причине возникновения ПР	0	0	0



Рисунок 2. Антарес® увеличивает продолжительность физической нагрузки у 8 из 10 пациентов

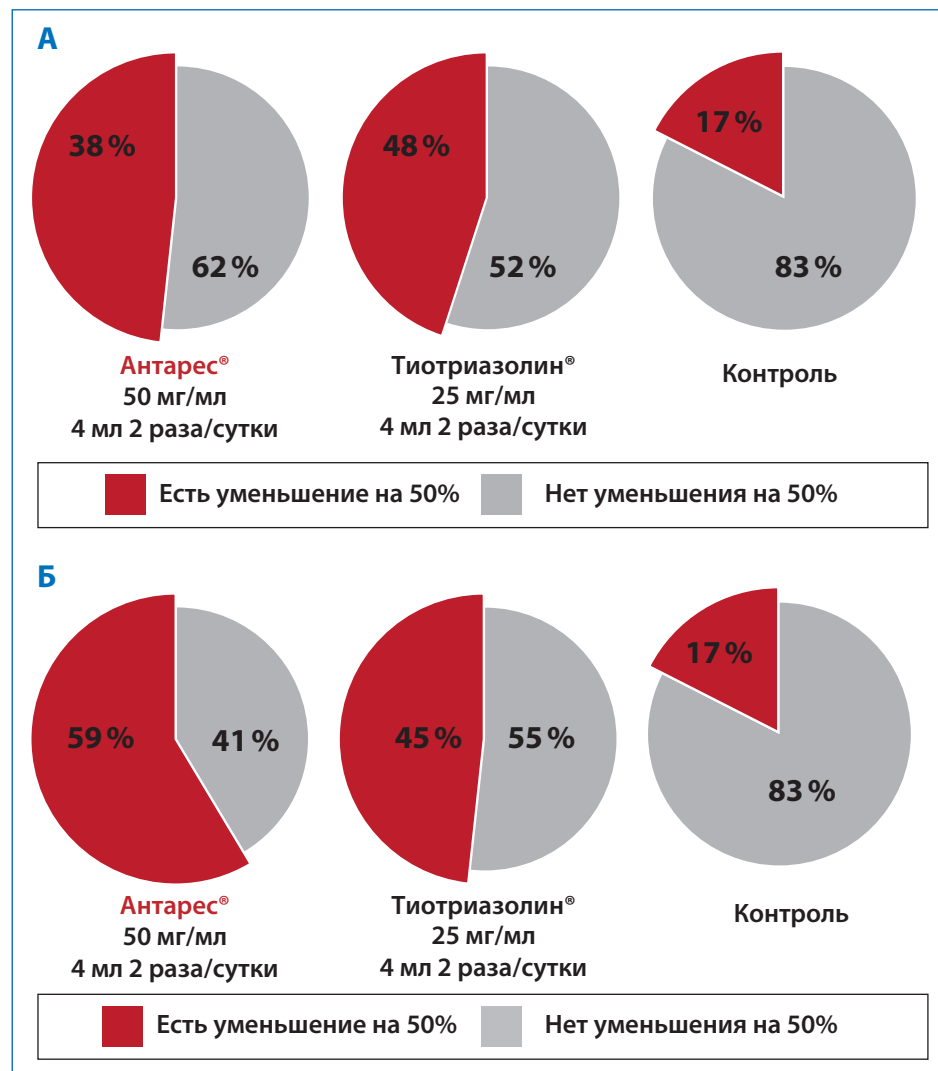


Рисунок 3. Антарес® уменьшает количество приступов стенокардии на 50% у 5 из 10 пациентов (А) и уменьшает количество принятых нитратов на 50% у 6 из 10 пациентов (Б)

Ни одному пациенту в исследовании не было досрочно прекращено введение Антареса или Тиотриазолина вследствие развития побочных реакций, возникновения непереносимости, повышенной чувствительности к тиазотной кислоте или отзыва информированного согласия на участие в исследовании (по причинам ПР).

Переносимость обоих препаратов оценена как хорошая и не отличалась в обеих группах — приема Антареса и Тиотриазолина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многолетний опыт клинического применения инъекционной формы препарата Тиотриазолин® доказывает его высокую эффективность и демонстрирует оптимальный профиль безопасности лекарственного средства, обосновывая тем самым необходимость широкого использования его новых форм, а именно раствора для инъекций 50 мг/мл [11, 12].

Результаты доклинических и ранее завершенных клинических исследований не указывают на какую-либо угрозу для пациентов при использовании препаратов Тиотриазолин® и Антарес® [6].

Препарат Антарес® уменьшает окислительные процессы в цикле Кребса, повышает анаэробный гликолиз и синтез аденозинтрифосфата, что приводит к кардиопротекции при ишемии и реперфузии; активизирует антиоксидантные ферменты; тормозит образование активных форм кислорода; сохраняет тиосульфидное равновесие в системе red/oxi-регуляции. Тиотриазолин® является антиоксидантом, антигипоксантом, устраняющим лактатацидоз. Благодаря этим свойствам данный препарат уменьшает ангинозные приступы, ЭКГ-проявления ишемии, увеличивает толерантность к нагрузкам.

Схожие результаты были получены также во время других клинических исследований оценки эффективности препарата Тиотриазолин® у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1, 13, 14]. Так, по данным Г. В. Дзяка и соавт. [13, 14], полученные в многоцентровом рандомизированном исследовании, использование препарата Тиотриазолин® у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК уменьшало количество эпизодов стенокардии за неделю на 46,32% и количество таблеток нитроглицерина в неделю — на 57,94%, и это вероятно больше, чем соответствующий показатель у пациентов, получавших плацебо на фоне базисной терапии.

По данным В. З. Нетяженко [1], прием препарата Тиотриазолин® у больных со стабильной стенокардией увеличивал продолжительность физической нагрузки на 1,87 мин по сравнению с контрольной группой, в которой этот показатель рос только на 0,85 мин.

Также отмечено преимущество эффективности препарата Тиотриазолин® по сравнению с терапией, включавшей дополнительное назначение мельдония у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, с увеличением продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении велоэргометрической пробы на 2,45 мин [6]. У больных гипертонической болезнью добавление препарата Тиотриазолин® в состав комплексной терапии способствовало увеличению числа пациентов с физиологическим типом профиля артериального давления diррег на 20% и повышало эффективность антигипертензивной терапии по снижению показателей утреннего подъема артериального давления.

Также в ряде исследований была доказана эффективность препарата Тиотриазолин® при

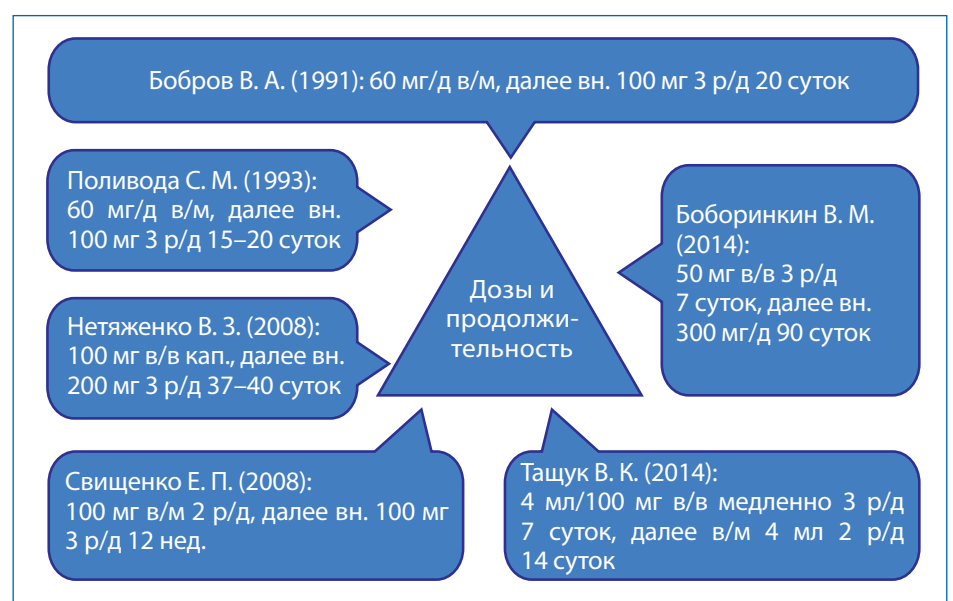


Рисунок 4. Исследования, доказывающие эффективность препарата Тиотриазолин®

остром коронарном синдроме [8]. Данные о других исследованиях приведены на рис. 4.

ВЫВОДЫ

1. Доказана более высокая эффективность комплексной терапии с курсовым применением (14 дней) препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл в суточной дозе 400 мг по сравнению со стандартной терапией стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

2. Доказана более высокая эффективность курсового применения (14 дней) препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл, ампулы по 4 мл, в суточной дозе 400 мг по сравнению с курсовым применением Тиотриазолин®, раствор для инъекций,

25 мг/мл, ампулы по 4 мл, в суточной дозе 200 мг в составе комплексной терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

3. Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл, ампулы по 4 мл, в суточной дозе 400 мг продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость при курсовом применении (14 дней) в лечении стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

4. Рекомендовано курсовое (14 дней) назначение препарата Антарес®, раствор для инъекций, 50 мг/мл, в ампулах по 4 мл в суточной дозе 400 мг (внутримышечно 2 раза в день). ■

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нетяженко В. З., Мальчевская Т. И. Эффективность Тиотриазолина в лечении ишемической болезни сердца в сочетании со стандартной терапией. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 13–14 (333–334).
- Feigenbaum H., Armstrong W. F., Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — 790 p.
- Fox K. Guidelines on management of stable angina pectoris: executive summary. Task Force on Management Stable Angina Pectoris of European Society of Cardiology / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Europ. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 3. — P. 341–381.
- Jespersen L. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S. Z. Abildstrom // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33, № 6. — P. 734–744.
- Пристром М., Штонда М. Метаболизм миокарда. Цитопротекция в лечении ИБС // Мед. вестник. — 24 марта 2017 года. — Режим доступа: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/metabolizm-miokarda-tsitoproteksiya-v-lechenii-ibs-16317-2017.
- Ташук В. К. Сравнительная эффективность Тиотриазолина и триметазидина в комплексном лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса / В. К. Ташук, И. А. Маковийчук, Н. А. Турубарова-Леунова, Т. А. Илаицук, А. Ю. Полищук, П. Р. Иванчук // Международный эндокринологический журнал. — 2014. — 7(63). — С. 4–9.
- Дзяк Г. В. Оценка эффективности Тиотриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца / Дзяк Г. В., Васильева Л. И., Сапожниченко Л. В. [и др.] // Новости медицины и фармации. — 2011. — № 13–14. — С. 6–9.
- Ташук В. К., Солобюкова Н. А., Макаров А. А. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин при остром коронарном синдроме // Артериальная гипертензия. — 2015. — № 6(44). — С. 14–20.
- Ташук В. К. и др. Количественная оценка электрокардиограммы в сравнении эффективности кардиопротекции при остром инфаркте миокарда // Буковинский медицинский вестник. — 2017. — Т. 21, № 2(82), ч. 1. — С. 94–99.
- Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс-Практик. — 2004. — Вып. 6. — С. 30–39. — Режим доступа: http://www.pharmindex.ru/practic/6_therapy.html
- Ташук В. К., Иванчук П. Р., Полянская О. С., Ташук К. Г., Савчук О. В. Особенности применения метаболической терапии у больных острой и хронической ишемической болезнью сердца: анализ цифровой обработки электрокардиограммы с помощью программного комплекса «Смарт-ЭКГ» // Клиническая и экспериментальная патология. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 99–106.
- Ташук В. К., Иванчук П. Р., Амелина Т. М., Ташук М. В. Кардиопротективные эффекты метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца: анализ цифровой обработки электрокардиограммы с помощью программного комплекса «Смарт-ЭКГ» // Клиническая и экспериментальная патология. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 91–98.
- Дзяк Г. В., Курята А. В., Коваленко В. Н. и др. Эффективность терапии с использованием тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК // Запорожский медицинский журнал. — 2010. — Т. 12, № 5. — С. 32–33. — Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2010_12_5_11
- Дзяк Г. В. Отчет клинического исследования «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК» / Г. В. Дзяк. — К, 2010. — 141 с. ■