

# АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

3 (41) • 2015

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ / CLINICAL RESEARCHES

НЕТЯЖЕНКО В.З., НЕТЯЖЕНКО Н.В., МАЛЬЧЕВСКАЯ Т.И.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольца, г. Київ

## ЦИТОПРОТЕКЦІЯ МІОКАРДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ІШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА

**Резюме.** Позитивное влияние метаболической терапии в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК проявлялось в улучшении течения заболевания, увеличении толерантности к физической нагрузке, уменьшении электрической нестабильности миокарда и нитроглицеринового порога.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, метаболическая терапия, Тиотриазолин.

Долгое время лечение ишемической болезни сердца (ИБС) в плане улучшения кардиогемодинамики базировалось на применении традиционных лекарственных средств, патогенетическое действие которых было направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Воздействуя на гемодинамические параметры, они эффективно предотвращали приступы стенокардии, но фактически не защищали кардиомиоцит от ишемии. В свое время L. Opie признал, что сердце является больше чем насосом, это орган, который нуждается в энергии для метаболизма, и идеальным в лечении ишемии является применение метаболической терапии. Не влияя на коронарную и системную гемодинамику, метаболическая терапия с тех пор нашла широкое применение. Целью цитопroteкции является предупреждение гибели, разрушения структуры и функции кардиомиоцита в условиях ишемии и реперфузии за счет воздействия на процессы образования, транспорта и утилизации энергии.

Клеточный ацидоз, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза аденоzinтрифосфата (АТФ) приводят сначала к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда, электрофизиологическим сдвигам (изменения зубца Т и сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)) и только потом — к возникновению болей в грудной клетке. Такая последовательность изменений получила название «ишемический каскад». Очевидно, что стенокардия представляет собой его конечный этап, по сути, верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушения перфузии изменения метаболизма миокарда. Таким образом, изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка медикаментозного воздействия, в частности, с помощью препаратов, способных непосредственно влиять на клеточный метаболизм.

В последние десятилетия были синтезированы и внедрены в медицинскую практику кардиопротекторы, которые успешно устраняют нарушения клеточного метаболизма и функционального состояния мембран кардиомиоцитов, тем самым сдерживая необратимость этих изменений. Сегодня метаболическая терапия заняла полноправное место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации

[7, 23, 25]. Неоспоримые доказательства фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии нашли свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) (2006, 2013) в виде назначения метаболической терапии больным со стабильной стенокардией. Отмечено, что при условии недостаточного контроля над стенокардией или при непереносимости препаратов I линии как дополнительные средства следует по возможности применять метаболические препараты (триметазидин, ранолазин) у больных со стабильной стенокардией для уменьшения выраженности симптомов и проявлений ишемии, хотя и с низким уровнем доказательности (класс IIb, В) [23].

Метаболическая терапия в комплексном подходе стала одним из направлений в лечении коронарогенной сердечной недостаточности благодаря доказанному ингибированию фиброза миокарда, в частности, триметазидином [7].

Наиболее уязвимыми к гипоксии считаются кардиомиоциты, нейроны, в меньшей степени — гепатоциты.

Арсенал медикаментозных средств с признанным метаболическим действием из года в год пополняется. В частности, в кардиологической практике широкое применение получили препараты с метаболическим действием, среди которых такие признанные, как триметазидин, ранолазин, Тиотриазолин, L-карнитин, милдронат (мельдоний), мексикор, кверцетин, кардонат, а в неврологической — актовегин, мексидол, ноотропил, инстенон с присущей им наибольшей тропностью к миокарду или нервной ткани [20–22].

Двумя доминирующими направлениями метаболической терапии являются оптимизация образования и расхода энергии и нормализация баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантными процессами. Оксидативный стресс связывают с процессами свободнорадикального окисления с образованием активных форм кислорода и других продуктов окисления с одновременным ингибированием антиоксидантных процессов, нарушением окисления жирных кислот в митохондриях, что в конечном итоге ведет к энергетическому дефициту. На сегодня известно, что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы связано с оксидативным стрессом.

Основные цитопротективные эффекты метаболической терапии направлены на стабилизацию клеточной мембраны, антиоксидантное действие и уменьшение потребности в кислороде. Особенности клинической оценки действия цитопротекторов в клинической практике связаны с отсутствием субъективного разового эффекта. Как врачу, так и пациенту достаточно сложно адекватно оценить тот или иной метаболический препарат ввиду того, что они обычно принимаются в составе комбинированной терапии и не влияют на такие традиционные показатели гемодинамики, как артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Идея применения для лечения ИБС антиангинальных препаратов с метаболическим механизмом действия не нова. Еще в 1914 г. Budingen попытался использовать внутривенно глюкозу для лечения больных с тяжелой стенокардией, фактически став автором метаболического подхода к лечению ИБС. Но попытки применения с этой целью средств типа рибоксина, кокарбоксилазы, АТФ были безуспешными. Отсутствие доказательной базы их использования не означает, что метаболическая терапия не имеет права на существование. Большинство метаболических средств прошли сравнительные исследования и подтвердили свою клиническую эффективность.

Традиционно возникновение метаболического подхода к лечению ИБС связывают с глюкозо-инсулино-калиевой смесью (ГИК), которую в 1962 году Demitros Sodi-Pallaris впервые применил в нерандомизированном исследовании. ГИК, положительно влияя на ЭКГ-динамику при остром инфаркте миокарда (ИМ), повышала раннюю выживаемость таких больных и в то время получила широкое применение в кардиологии как поларизующая смесь, прославив имя своего автора [18]. Исследование в большей степени касалось острого коронарного синдрома и применения кардиоцитопротекторов. Правомерность данного подхода была продемонстрирована в многоцентровом исследовании DIGAMI, в котором использование глюкозо-инсулино-калиевой смеси у больных с инфарктом миокарда и сахарным диабетом позволило в течение 1-го года наблюдения достичь относительного снижения риска смерти на 29 %. Так, в исследовании DIGAMI оправдались ожидания относительно эффективности ГИК при остром коронарном синдроме и сахарном диабете; в исследовании CEDIM II при применении L-карнитина у 400 больных с ИМ в дозе 9 г/сут в течение 5 суток, а в дальнейшем — 5 г/сут в течение 6 месяцев доказана большая эффективность раннего использования и нивелирование эффекта при дальнейшем приеме препарата. В 2013 году в метаанализе 13 клинических исследований по вторичной профилактике с участием 3500 больных, перенесших ИМ, обнаружено уменьшение смертности на 27 % при применении L-карнитина. Наименее эффективной оказалась доза 2 г/сут, наиболее эффективной — 6–9 г/сут.

В последующих исследованиях было продемонстрировано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижая высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами в зоне ишемизированного миокарда и блокируя их окисление, значительно активирует окисление

глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения. Вот почему оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии [7, 8, 14, 16–18]. Хотя не было обнаружено влияния применения триметазидина в парентеральной форме на конечные точки у 20 000 больных ИМ, отмечено уменьшение жизнеугрожающих аритмий [20–23]. Менее доказательной оказалась база у препарата Тиотриазолин, однако его широкое применение с 1980-х годов как гепато- и кардиопротектора и сравнительные исследования с триметазидином доказали клиническую эффективность этого средства при различных формах ИБС.

К преимуществам метаболических средств относятся полное отсутствие нежелательных гемодинамических воздействий, хорошая переносимость всеми возрастными группами, направленность воздействия на глубинные метаболические механизмы развития ишемии и кардиоцитопротекции, хотя Европейское медицинское агентство в пресс-релизе рекомендует врачам не назначать триметазидин при головокружении, звоне в ушах, нарушениях зрения; также есть определенные ограничения при повышенной подвижности, в частности у пациентов с паркинсонизмом, синдроме подвижных ног, нарушениях координации, тяжелой почечной недостаточности.

Рациональное образование и использование энергии является ключевым моментом в развитии сердечной патологии, а метаболическая терапия повышает устойчивость тканей к гипоксии и последствиям реперфузии. Ишемические и реперфузионные синдромы как частые спутники ИБС 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 содержания калия в цитоплазме кардиомиоцитов [2]. Свободнорадикальное окисление и другие агрессивные факторы как маркеры оксидативного стресса не только повреждают клеточную мембрану кардиомиоцита, но и инициируют клеточный апоптоз как проявление запрограммированной смерти клеток [7, 14, 15, 17, 18, 20]. Нарушение процессов микроциркуляции, эндотелиальная дисфункция в результате ускоренной деградации NO, активация системы фагоцитирующих мононуклеаров, Т-лимфоцитов и лейкоцитов, т.е. иммунного и системного воспаления, с активацией индукторов клеточного апоптоза и последующим ремоделированием левого желудочка — вот неполный перечень многограных ишемических проявлений кардиомиопатии.

Учитывая энергопродукцию в миокарде при обычных условиях и в условиях ишемии, следует отметить принципиальные особенности энергетического метаболизма в здоровом и ишемизированном миокарде. Так, в условиях нормоксии синтез АТФ как главного субстрата энергетического метаболизма реализуется через динамично уравновешенные циклы катаболизма глюкозы и

СЖК. На долю жирных кислот (пальмитиновая, стеариновая) приходится 60–80 % синтеза АТФ, в то время как гликолитический путь синтеза АТФ составляет 20–30 % от энергообеспечения. Для сравнения: из 1 молекулы пальмитиновой кислоты синтезируется 134 молекулы АТФ, а из стеариновой — 147, в то время как из 1 молекулы глюкозы — 32 молекулы АТФ. В здоровом миокарде энергообеспечение осуществляется за счет аэробного  $\beta$ -окисления СЖК с последующим отщеплением ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) при большей потребности в кислороде. Для образования того же количества АТФ из СЖК необходимо на 17 % больше кислорода, чем при окислении глюкозы. В реакции цикла трикарбоновых кислот катаболизм липидов и глюкозы осуществляется общепринятым способом, однако обуславливает конкуренцию за возможность окисления [5].

#### Энергия АТФ важна:

- для обеспечения сократительной способности миокарда и транспорта ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  через сарколеммы и митохондриальные мембранны (75–80 %);
- сохранения объема митохондрий, ресинтеза гликогена, активации цикла Кребса (20–25 %).

Глюкоза является не менее важным энергетическим субстратом и в условиях дефицита кислорода способна подавлять окисление СЖК. Наибольшая доля глюкозы, вступая в реакции окисления, образуется из гликогена, ее энергетического резерва при ишемии. Запасы гликогена в миокарде составляют не более 1 % от общего объема клеток. Метаболизм глюкозы осуществляется двумя путями — аэробного и анаэробного гликолиза.

**Аэробный гликолиз.** В случае окислительного фосфорилирования в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот в митохондриях образуется пируват, который синтезирует менее 10 % количества АТФ; последний под влиянием фермента пируватдегидрогеназы конвертируется в ацетил-КоА. В дальнейшем окисление 2 моль пирувата сопровождается синтезом 30 молекул АТФ и ингибируется избытком ацетил-КоА и СЖК. С точки зрения количества синтезированной энергии аэробный гликолиз является более продуктивным.

**Анаэробный гликолиз.** В цитозоле кардиомиоцита метаболизм глюкозы осуществляется без участия кислорода. Анаэробный способ включает похожие пути превращения глюкозы в пируват. Но при отсутствии или дефиците в клетке кислорода пировиноградная кислота подвергается восстановлению до молочной кислоты. Такой механизм является менее выгодным энергетически, однако он играет немаловажную роль при возникновении ишемии миокарда.

Что касается энергетического метаболизма в условиях ишемии миокарда, то при гипоперфузии нарушается образование энергии и уменьшаются ее резервы, внутримитохондриально в кардиомиоците накапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, разрушительно воздействующих на клеточные мембранны.

К повреждающим механизмам относятся:

- ингибирование утилизации глюкозы при ишемии и реперфузии;
- разобщенность окисления в электронно-транспортной цепи митохондрий;
- нарушение свойств мембран с выходом ферментов, в частности креатинфосфокиназы (КФК);
- угнетение функции митохондрий и скорости продукции АТФ;
- повышение проницаемости мембран для ионов  $Ca^{2+}$ , что сопровождается увеличением бета-адренергического ответа миокарда.

В условиях ишемии в кардиомиоцитах не происходит адекватного синтеза креатинфосфата и АТФ, концентрация последнего прогрессивно и быстро снижается, активируется анаэробный гликолиз, при котором из пирувата синтезируется лактат и всего 2 молекулы АТФ. Анаэробный гликолиз не в состоянии покрыть энергетическую потребность кардиомиоцита, поскольку обеспечивает синтез не более 50 % от необходимого АТФ. Избыток лактата, поступающего в клетки, является надежным признаком ишемии.

В условиях ишемии первостепенное значение приобретает активация гликолитических путей образования АТФ. В условиях энергодефицита кардиомиоциты начи-

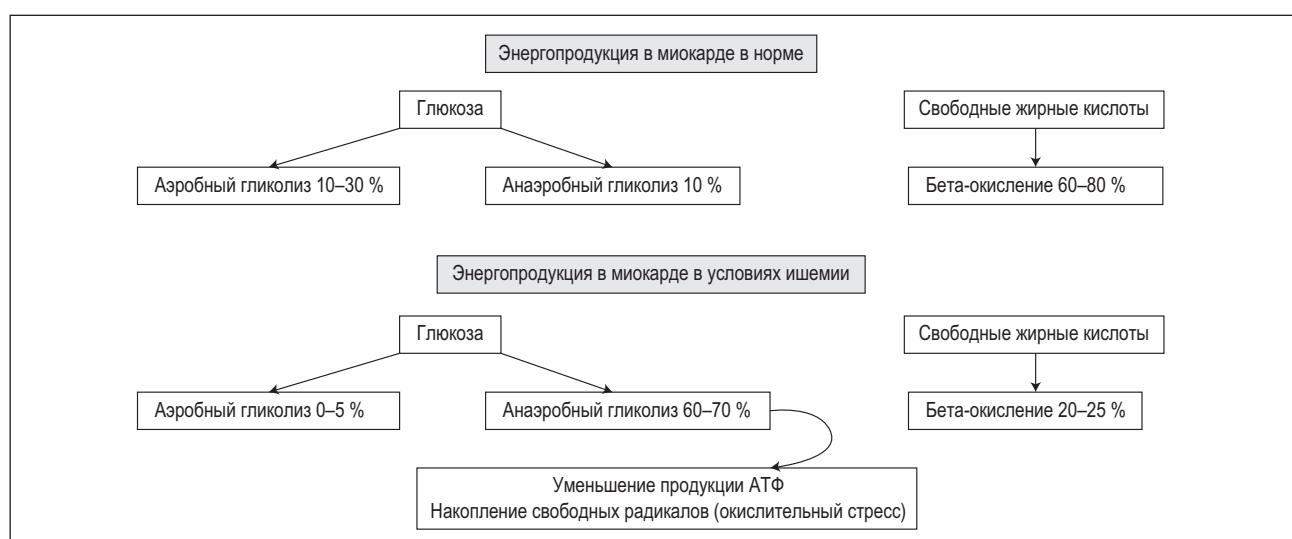


Рисунок 1. Пути энергопродукции в здоровом и ишемизированном миокарде

нают использовать глюкозу из эндогенного гликогена, поскольку она уже фосфорилирована (отличие от экзогенной глюкозы, которая транспортируется в клетку) и ее утилизация не требует затрат АТФ для начальной активации. Однако запасы гликогена в кардиомиоцитах исчерпываются достаточно быстро, из-за чего возникает необходимость активации резервных путей образования АТФ.

Кратковременно поддерживать энергетическое состояние сердца в условиях ограниченной доставки кислорода может распад 1 молекулы глюкозы на 2 молекулы пирувата в фосфоглицераткиназной и пируваткиназной реакциях, в результате которых аденоzinийфосфат (АДФ) фосфорилируется до АТФ.

Итак, особенностью клеточного метаболизма при ишемии миокарда является использование эндо- и экзогенного пирувата, который активно поглощается миокардом из крови. Внутримитохондриальный перенос пирувата при участии пируватдегидрогеназы, активность которой считается движущим фактором при гликолитическом пути образования энергии, трансформируется в ацетил-КоА [24, 25]. Из 1 молекулы глюкозы при трансформации в пируват образуются 2 молекулы АТФ, а при следующем окислении пирувата в цикле трикарбоновых кислот — 34 молекулы АТФ. При ишемии метаболизм кардиомиоцита переключается на использование жирных кислот вместо окисления других субстратов, в частности глюкозы. Однако это требует на 15 % больше затрат молекулярного кислорода, и «кислородная стоимость» окисления глюкозы несколько ниже окисления жирных кислот. Поэтому в условиях ишемии предпочтителен путь окисления глюкозы, позволяющий 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 жирных кислот. Накопление недоокисленных жирных кислот способствует развитию ацидоза, перегрузке клеток кальцием и натрием, что неизбежно нарушает расслабление кардиомиоцита и в дальнейшем — его сократимость.

В ранее проведенных исследованиях показано, что аэробный метаболизм прекращается при замедлении коронарного кровотока менее 0,56 мл/мин/кг массы миокарда. При усугублении ишемии единственным возможным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с образованием АТФ и лактата. Под влиянием лактатдегидрогеназы молочная кислота может окисляться снова, образуя пируват, который и участвует в дальнейших преобразованиях. Вследствие избытка молочной кислоты формируется тканевый лактат-ацидоз, который, воздействуя на окислительное фосфорилирование, вызывает перегрузку кардиомиоцитов  $\text{Ca}^{2+}$ . Лактат-ацидоз, активируя фосфолипазу А2, обуславливает повреждение мембранных структур и инициирует процессы перекисного окисления липидов. Избыток лактата сдвигает равновесие в сторону ацидоза, который активирует периферические болевые рецепторы сегментов  $C_7-T_4$  спинного мозга, вызывая развитие ангинозных болей.

Формируется гипоксический тип метаболизма. Вот почему снижение уровня внутриклеточного лактата путем трансформации в пируват является ключевым моментом в метаболической терапии. Таким образом, одной из основных задач метаболической терапии является торможение окисления СЖК и переключение метаболизма кардиомиоцита на окисление глюкозы с более эффективным использованием остаточного кислорода [10–13].

С учетом многогранности патогенетических механизмов формирования и прогрессирования ИБС, а также разнообразия механизмов защиты миокарда классификация медикаментозных средств, обладающих кардиопротекторными свойствами, является несколько условной. Так, среди широко используемых групп препаратов с кардиопротекторным эффектом выделяют средства прямого действия, непосредственно уменьшающие выраженность влияния патогенных факторов на кардиомиоцит, и непрямого действия, которые снижают нагрузку на сердечную мышцу. Эффект прямых кардиопротекторов обусловлен местным влиянием на метаболизм непосредственно в кардиомиоцитах, стабилизацией клеточных мембран, расширением коронарных сосудов и центральным влиянием на активность нервных центров, регулирующих сосудистый тонус [18, 23]. К кардиопротекторам с прямым действием относится и Тиотриазолин, отечественный препарат, являющийся классическим антиоксидантом. Воздействуя на энергетические процессы миокарда, он уменьшает потребность миокарда в кислороде, недостаточное количество которого является основной патофизиологической детерминантой ишемии миокарда. Кроме того, он стабилизирует мембрну кардиомиоцитов, оказывает антиаритмический эффект, обладает выраженной анаболической способностью.

В условиях гипоперфузии миокарда Тиотриазолин эффективно выравнивает 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.

Пониженное содержание КФК при лечении больных стабильной стенокардией отражает положительное влияние препарата на энергетический обмен и стабилизацию мембран кардиомиоцитов. В условиях тканевой гипоксии Тиотриазолин эффективно корректирует изменения в цикле Кребса. По способности снижать уровень молочной, а также повышать содержание пировиноградной и яблочной кислот Тиотриазолин в три раза превосходит пирацетам.

Экспериментально установлена способность препарата Тиотриазолин на 42 % уменьшать зону ишемии и некроза миокарда, что статистически достоверно выше, чем при применении карнитина хлорида как признанного антиоксиданта, и это оказывало положительное влияние на показатели ишемического повреждения миокарда.

Кардиопротективный эффект препарата Тиотриазолин реализовался путем воздействия на биоэнергетический обмен ишемизированного миокарда, что сопровождалось ростом уровня эндогенного гликогена и

снижением уровня СЖК и было воспроизведено на животных моделях.

В последнее время показано, что антиангинальное действие присуще метаболическим препаратам триметазидину, ранолазину, L-карнитину и отечественному препарату Тиотриазолин.

Многочисленные работы посвящены изучению использования препарата Тиотриазолин у пациентов с различными формами ИБС, в частности со стабильной стенокардией. При анализе исследований показано, что препарат включали в комплекс метаболической терапии при лечении больных со стабильной стенокардией I–IV функционального класса (ФК) и с выраженным ЭКГ-признаком ишемии, постинфарктным кардиосклерозом, в том числе у лиц пожилого возраста. Если триметазидин существенно не влиял на показатели кардиогемодинамики, статистически достоверно не изменил уровень систолического артериального давления и частоту сердечных сокращений, то при лечении препаратом Тиотриазолин больных с постинфарктным кардиосклерозом было отмечено улучшение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка [3, 5, 9, 15, 19]. Установлено, что комплексная терапия больных с постинфарктной стенокардией с применением нитросорбита, фенигидина и препарата Тиотриазолин положительно влияет на внутрисердечную гемодинамику не только благодаря снижению преднагрузки (нитросорбид), постнагрузки (фенигидин), но и за счет повышения инотропной функции сердца, кардиопротекторного действия препарата Тиотриазолин как средства метаболической коррекции ишемизированного миокарда. Хроническое нарушение перфузии тканей миокарда связано с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов, обусловливающим метаболический энергодефицит, и является той мишенью, на которую направлено действие препарата Тиотриазолин как метаболического средства.

В работах, посвященных применению препарата Тиотриазолин у пациентов с ИБС независимо от функционального класса стенокардии в сочетании с гипертонической болезнью, показано благоприятное влияние препарата на течение заболевания. Отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома и восстановление сердечного ритма в этой группе больных. У больных со стенокардией снижалось количество ангинозных приступов, увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам и уменьшалась гиперлипидемия [7, 9, 12].

Установлено, что клинический эффект препарата Тиотриазолин обусловлен противоишемическими, антиоксидантными, мембраностабилизирующими и иммуномодулирующими свойствами. Тиотриазолин усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, уменьшает угнетение процессов окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного АТФ. Препарат активирует антиоксидантную систему и тормозит процессы окисления липидов в ишемизированных участках миокарда, уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предотвращает прогрессирование ухудшения сократительной способности сердца, стабилизирует

и уменьшает зоны некроза и ишемии миокарда. Антиоксидантный эффект реализуется за счет имеющегося в структуре молекулы иона серы, путем реактивации антирадикальных ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы; благодаря снижению уровня малонового альдегида и диеновых коньюгат, свободных радикалов, что уменьшает оксидативный стресс и процессы свободнорадикального окисления. Пациентам с ИБС Тиотриазолин назначают в качестве дополнительной терапии при остром ИМ, стенокардии напряжения и покоя, постинфарктном кардиосклерозе, аритмии.

К положительным сторонам описанных препаратов относятся их метаболическая нейтральность и направленность на глубинные метаболические механизмы развития ишемии, выраженная кардиоцитопroteкция. Препараты метаболического действия, влияя на синтез и утилизацию энергетических процессов, повышают устойчивость тканей к гипоксии и последствиям реперфузии, а также используются при сердечной недостаточности ишемического генеза [6]. Подобно препарату Тиотриазолин, триметазидин как один из распространенных метаболических препаратов в кардиологической практике также ингибирует окисление жирных кислот; его действие реализуется путем угнетения в миокарде метаболизма СЖК, которые требуют для образования такого же количества АТФ на 17 % больше кислорода, чем окисление глюкозы, и за счет селективного ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы — фермента, ответственного за  $\beta$ -окисление жирных кислот. В отличие от препарата Тиотриазолин действие триметазидина проявляется только при хронических формах ИБС, в то время как при остром ИМ выраженного влияния он не имеет. Его эффект наступает не сразу, а со временем, которое так необходимо для приспособления и стабилизации метаболизма. Триметазидин увеличивает окисление пирувата и гликолитическую продукцию АТФ, тормозит накопление лактата и развитие ацидоза, подавляя свободнорадикальное окисление. Подобно триметазидину, другой метаболический препарат — ранолазин, дериват пиперазина, также является ингибитором окисления жирных кислот, хотя его биохимическая мишень пока еще не установлена и на украинском фармацевтическом рынке он до сих пор не зарегистрирован. Препарат уменьшает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке. Его антиишемический эффект обусловлен ограниченным использованием в качестве энергетического субстрата свободных жирных кислот и повышением утилизации глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на каждый моль потребленного кислорода. Однако ранолазин способен оказывать антиангинальный эффект в условиях монотерапии, из-за чего он применяется у пациентов с ИБС наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов.

Предыдущие исследования, проведенные нами, базировались на экстраполяции механизма действия препарата Тиотриазолин на другие кардиопротекторы, в частности триметазидин, который рассматривался как эталонный кардиопротектор и был внесен ЕОК в реко-

мендации по лечению стабильной стенокардии (2006; 2013). Наряду с этим Тиотриазолин, как и триметазидин, является препаратом метаболического действия, который нормализует нарушения энергетического обмена. Известно, что Тиотриазолин в условиях гипоксии уменьшает зону некроза и степень деструктивных изменений в миокарде и оказывает выраженный антиоксидантный эффект [10–13, 20–22].

Благодаря уникальной структуре молекулы Тиотриазолин обладает свойствами как прямого, так и непрямого кардиопротектора, то есть действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, и опосредованно проявляет антиагрегантный и метаболический эффект, снижая тем самым нагрузку на миокард [19].

Показатели эффективности метаболической терапии:

- увеличение продолжительности выполняемой нагрузки при проведении тредмил-теста до появления депрессии сегмента ST  $\geq 1$  мм к окончанию курса лечения;
- уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
- увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение количества эпизодов ишемии и количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю (нитроглицериновый порог) к окончанию курса лечения;
- уменьшение количества эпизодов ишемии и суммарной продолжительности эпизодов ишемии через сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ.

**Основной целью** исследования была оценка эффективности, переносимости препарата Тиотриазолин производства ПАО «Галычфарм», Украина, у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в инъекционной форме, 25 мг/мл, для внутримышечного введения в течение двух недель при разных дозовых режимах — 50 и 200 мг/сут при курсовом применении в составе комплексной терапии по сравнению со стандартной терапией.

**Задача исследования:** доказать эффективность препарата Тиотриазолин в виде раствора для инъекций, 25 мг/мл (производство ПАО «Галычфарм», Украина), в суточной

дозе 200 мг по сравнению с суточной дозой 50 мг у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Клиническое исследование проводилось как открытое, сравнительное, рандомизированное и выполнялось согласно требованиям, которые предъявляются Государственным фармакологическим центром МЗ Украины.

### Материалы и методы исследования

В исследование был включен 101 больной; в связи с тем что один пациент из контрольной группы отозвал информированное согласие до завершения исследования, в анализ было включено 100 больных (56 мужчин и 44 женщины в возрасте 40–70 лет; средний возраст  $61,1 \pm 1,9$  года) ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Больные были разделены на 3 группы. Контрольная группа включала 24 пациента, которые получали стандартную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, статинами, антитромбоцитарными препаратами. Первую основную группу составляли 40 больных, которые получали, кроме стандартной терапии, Тиотриазолин по 2 мл раствора внутримышечно 1 раз в сутки (суточная доза 50 мг). Вторая основная группа включала 36 больных, которые на фоне стандартной терапии получали по 4 мл раствора Тиотриазолина внутримышечно дважды в сутки, что составляло 200 мг.

Все три группы по возрасту, ИМТ, сопутствующим и перенесенным заболеваниям статистически не отличались. Этапы обследования больных приведены в табл. 3.

Статистическая обработка результатов проводилась согласно утвержденному плану статистического анализа. Методы описательной статистики: количественные — n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения; категориальные — частота и доля в процентах. Для оценки значимости количественных показателей применяли двухфакторный дисперсионный анализ по смешанной модели с определением нормальности распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка (в случае ненор-

**Таблица 1. Распределение пациентов по полу**

Пол	Основная группа 1		Основная группа 2		Контрольная		Р-значение
	n	%	n	%	n	%	
Мужчины	32	80	35	97,2	22	91,7	0,058
Женщины	8	20	1	2,8	2	8,3	
Всего	40	100	36	100	24	100	

**Примечание:** рассчитано с помощью точного критерия Фишера.

**Таблица 2. Анализ пациентов методами описательной статистики по возрасту, массе тела, росту и индексу массы тела на момент включения в исследование**

Показатель	Группа	n	M	Me	CO	Минимум	Максимум
Возраст, лет	Основная группа 1	40	55,1	55,5	6,87	45	70
	Основная группа 2	36	55,83	55,5	7,74	38	72
	Контрольная	24	53,0	53,5	7,72	37	66

**Примечание:** CO — стандартное отклонение.

Таблица 3. Схема исследования пациента

Мероприятия во время визитов	Скрининг (V1)	Рандомизация (V2)	Заключительный визит (V3)
Дни исследования	-3-1-й	1 ± 3	15 ± 3
Получение письменного согласия	•		
Сбор жалоб и анамнеза	•	•	•
Оценка антропометрических и демографических данных	•		
Оценка витальных функций (АД, ЧСС, ЧД)	•	•	•
Объективное обследование	•	•	•
Назначение стандартной терапии	•	•	•
ЭКГ в 12 отведений	•	•	•
Тредмил-тест по протоколу R. Bruce		•	•
Выдача/анализ данных дневника пациента		•	•
Клинический анализ крови	•		•
Биохимический анализ крови	•		•
Общий анализ мочи	•		•
Тест на беременность для женщин репродуктивного возраста	•		
Оценка критериев включения/исключения		•	
Рандомизация		•	
Назначение исследуемого препарата		•	
Выявление и регистрация побочных реакций/побочных явлений		•	•
Оценка эффективности исследуемого препарата			•

мального распределения проводился анализ в рангах) с последующим применением контрастного анализа для фактора времени. Для категориальных показателей — критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Оценка значимости между группами проводилась с помощью парного t-критерия Стьюдента или Манна — Уитни, в зависимости от нормальности распределения данных, оцененного с помощью критерия Шапиро — Уилка. Уровень значимости для критерия Шапиро — Уилка был принят равным 0,01, для других критериев — 0,05.

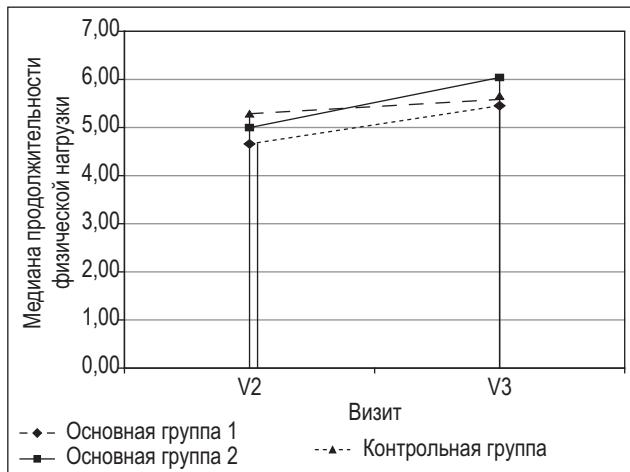
Критерии эффективности оценивались на основании: уменьшения числа эпизодов болей по типу стенокардии, уменьшения потребности в нитроглицерине (на основании данных дневника пациента) и увеличения толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста (по протоколу R. Bruce). Критерии переносимости оценивались на основании витальных данных, данных ЭКГ и лабораторных показателей.

## Результаты исследований и их обсуждение

В время клинических исследований доказана безопасность использования Тиотриазолина в суточной дозе как 50, так и 200 мг; использование его целесообразно у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК на фоне современной базисной терапии, которая включает использование нитратов, β-адреноблокаторов, антиагонистов кальция, анти tromбоцитарных препаратов, ингибиторов АПФ, БРА, статинов. Эффективность препаратов оценивалась по

результатам проведенного двойного тредмил-теста перед лечением и после 14 суток лечения. Сравнивая эффективность терапии, мы выявили достоверные различия между группами. Препараты одинаково положительно влияли на течение ИБС, стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. На фоне лечения Тиотриазолином на ЭКГ была зарегистрирована достоверно меньшая частота желудочковых экстрасистол как проявление уменьшения электрической нестабильности миокарда.

По данным тредмил-тестов, проведенных в начале лечения и после 14 суток, было выявлено значительное достоверное увеличение продолжительности физической нагрузки до появления ангинозной боли; в большей мере это проявлялось при внутримышечном введении 200 мг/сут Тиотриазолина. К тому же достоверно увеличилось время физической нагрузки до появления стойкой депрессии сегмента ST в обеих группах, что свидетельствует об улучшении как электрофизиологических свойств миокарда, так и его антиишемической стойкости. Продолжительность выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочного тредмил-теста после окончания курса лечения статистически более значимо возрастала при применении Тиотриазолина в суточной дозе 50 мг ( $p = 0,011$ ) и в суточной дозе 200 мг ( $p < 0,001$ ) по сравнению со стандартной терапией стабильной стенокардии напряжения II–III ФК. Медиана изменений продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста составляла в первой основной группе 0,71 мин, во второй основной группе — 1,05 мин, в то время как в контрольной группе



**Рисунок 2. Динамика продолжительности физической нагрузки в группах (медиана)**

пе — 0,33 мин. Графически изменения продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении тредмил-теста приведены на рис. 2, 3.

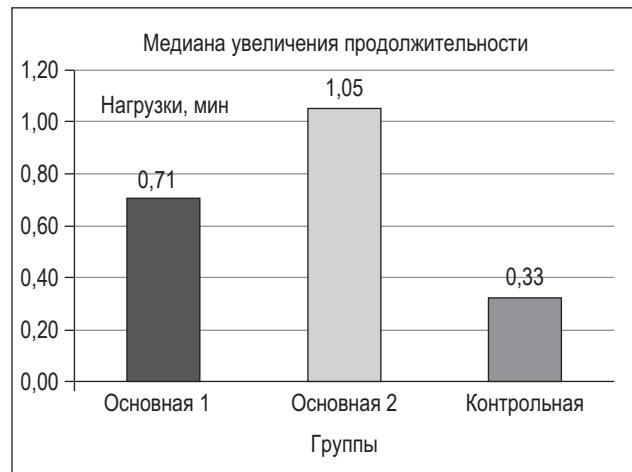
Итак, на основании полученных результатов можно констатировать следующее:

1. Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении тредмил-теста в первой основной группе было статистически значимо большим, чем в контрольной группе ( $p = 0,011$ ).

2. Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении тредмил-теста во второй основной группе было статистически значимо большим, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ).

**Таблица 4. Результаты сравнения групп с помощью критерия Манна — Уитни**

Перемен-ная	Манна — Уитни U	Вилкок-сона W	Z	P-значение
Увеличение продолжительности физической нагрузки	466	1286	-2,643	0,008



**Рисунок 3. Увеличение продолжительности физической нагрузки в группах**

3. Доказана превосходящая эффективность в основных группах (первая и вторая) по сравнению со стандартной терапией (контрольная группа) относительно изменения продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении тредмил-теста.

Для доказательства превосходящей клинической эффективности препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл (ПАО «Галычфарм», Украина), в суточной дозе 200 мг по сравнению с суточной дозой 50 мг при курсовом применении в комплексной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК было выполнено сравнение первой и второй основной группы в плане изменения продолжительности физической нагрузки.

Поскольку первая и вторая основные группы были изначально однородными, а также с учетом того, что данные первой основной группы были распределены ненормально, для сравнения групп был применен критерий Манна — Уитни (табл. 4).

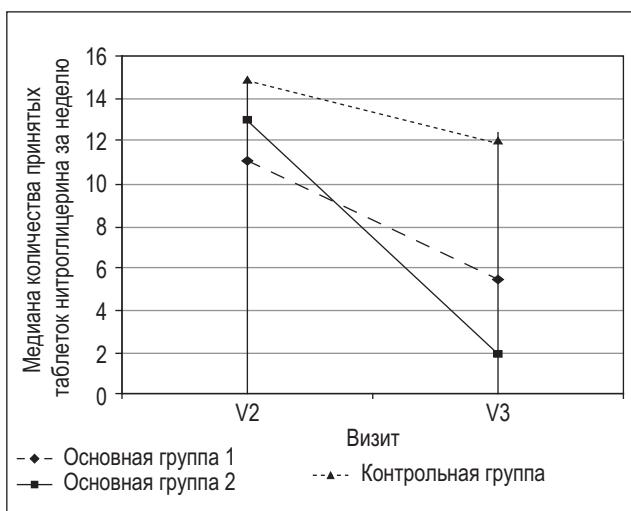
На основании полученных результатов можно констатировать, что увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении тредмил-теста во второй основной группе было статистически значимо большим, чем в первой основной группе.

**Таблица 5. Описательный анализ групп по переменным «уменьшение количества приступов стенокардии за неделю на 50 %» и «уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю на 50 %»**

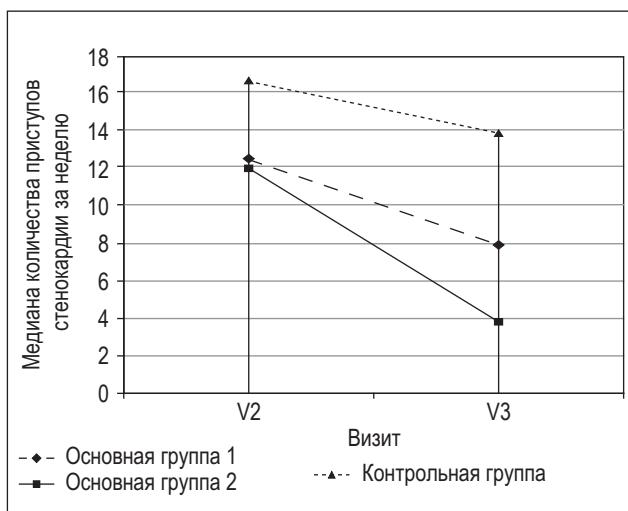
Переменная	Категория	Первая основная группа		Вторая основная группа		Контрольная	
		n	%	n	%	n	%
Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю	Уменьшение на 50 % и больше	11	27,5	24	66,7	2	8,3
	Нет уменьшения на 50 %	29	72,5	12	33,3	22	91,7
	Всего	40	100	36	100	24	100
Уменьшение количества таблеток нитроглицерина за неделю	Уменьшение на 50 % и больше	14	35	26	72,2	3	12,5
	Нет уменьшения на 50 %	26	65	10	27,8	21	87,5
	Всего	40	100	36	100	24	100

**Таблиця 6. Результати сравнення груп по переменним «уменьшение количества приступов стенокардии за неделю на 50 %» и «уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю на 50 %» с помощью точного критерия Фишера**

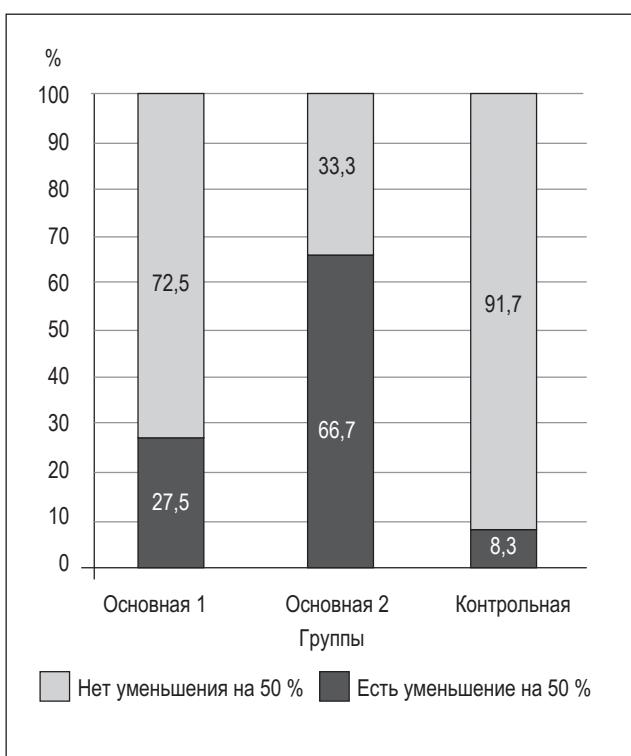
Переменная	Групи сравнення	P-значение
Уменьшение количества приступов стенокардии за неделю на 50 %	Первая и вторая основная группа	0,001
Уменьшение количества таблеток нитроглицерина за неделю на 50 %	Первая и вторая основная группа	0,001



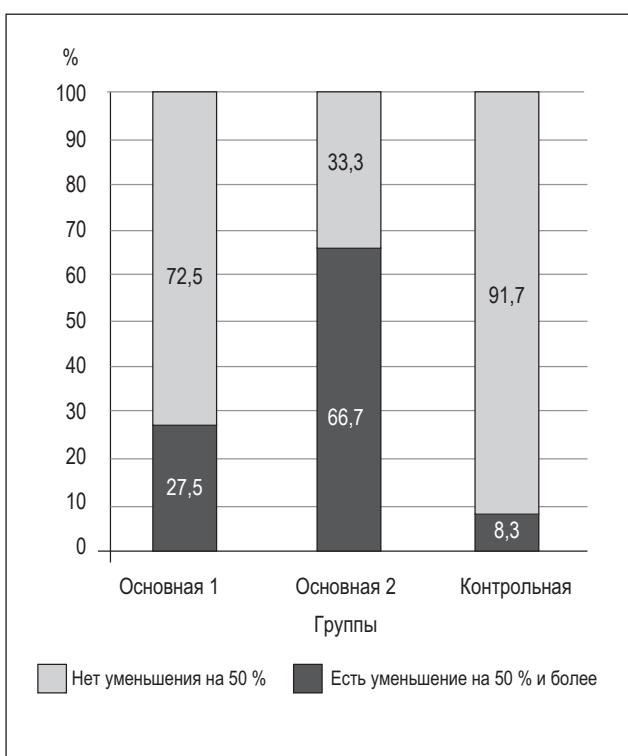
**Рисунок 4. Динамика количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю в группах (медиана)**



**Рисунок 5. Динамика количества приступов стенокардии за неделю в группах (медиана)**



**Рисунок 6. Распределение пациентов в группах по переменной «уменьшение количества приступов стенокардии за неделю на 50 %»**



**Рисунок 7. Распределение пациентов в группах по переменной «уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю на 50 %»**

( $p = 0,008$ ). Это свидетельствует о превосходящей эффективности применения препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 200 мг по сравнению с суточной дозой 50 мг при курсовом применении в комплексной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК.

На фоне применения Тиотриазолина отмечено улучшение течения стабильной стенокардии напряжения II–III ФК, проявлением чего было достоверное уменьшение количества приступов стенокардии. На фоне проведенного лечения Тиотриазолином отмечено снижение более чем на 50 % приступов стенокардии в первой основной группе, и это составляло 27,5 %, в то время как во второй основной группе это снижение было более существенным — 66,7 %, а в контрольной — лишь 8,3 %. Такое клиническое улучшение сопровождалось, соответственно, пропорциональным уменьшением количества таблеток нитроглицерина за неделю, так называемого нитроглицеринового порога. Так, во второй основной группе уменьшение приема таблеток нитроглицерина на 50 % отмечено у 72,2 % больных. На фоне проведенного лечения отмечалась тенденция к нормализации параметров гемодинамики — ЧСС, ЧД, САД, ДАД.

На основании проведенного анализа между первой и второй основной группой можно прийти к выводу, что доля пациентов с уменьшением количества приступов стенокардии за неделю на 50 % и больше и доля пациентов с уменьшением количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю на 50 % и больше во второй основной группе была статистически значимо большей ( $p = 0,001$  для обеих переменных), чем в первой основной группе. Это свидетельствует в пользу большей эффективности терапии во второй основной группе.

#### **Оценка переносимости и побочных явлений при приеме Тиотриазолина в дозе 50 мг/сут и 200 мг/сут**

Оценка переносимости препаратов проведена на основании анализа данных объективного обследования и субъективных ощущений, о которых сообщали пациенты, результатов проведенной ЭКГ и лабораторных анализов. Ни у одного пациента на фоне приема препаратов не возникло аллергических реакций, тошноты, бронхобструктивного синдрома и других побочных явлений, которые требовали бы отмены препарата. Лишь в 3 случаях (по одному случаю в каждой из групп, в том числе в контрольной) был отмечен неосложненный гипертензивный криз, что, скорее всего, обусловлено течением основного заболевания, а не нежелательным побочным влиянием препарата. По данным лабораторных анализов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) клинически значимых изменений выявлено не было, наоборот, наблюдалась тенденция к нормализации показателей. Переносимость обоих разнодозовых режимов приема препарата оценена как хорошая.

Итак, препарат Тиотриазолин оказывает антиишемический и цитопротекторный эффекты в составе комплексной терапии хронических сердечно-сосудистых заболеваний, повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает частоту приступов стенокардии. Пре-

парат можно комбинировать с антиангинальными, антикоагулянтными, антиагрегантными, антиаритмическими средствами, сердечными гликозидами, диуретическими средствами, он может усиливать действие нитроглицерина,  $\beta$ -адреноблокаторов, антигипертензивных средств и периферических вазодилататоров [3].

#### **ВЫВОДЫ**

1. Продолжительность выполненной нагрузки при проведении нагрузочного теста (тредмил-теста) по протоколу R. Вrise после окончания курса лечения возрастает статистически более значимо ( $p = 0,011$ ) при применении препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 50 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением стандартной терапии при стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

2. Продолжительность выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (тредмил-теста) по протоколу R. Вrise после окончания курса лечения статистически более значимо возрастает ( $p < 0,001$ ) при применении препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 200 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III ФК.

3. Количество приступов стенокардии за неделю уменьшилось статистически более значимо при применении препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 50 и 200 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением стандартной терапии стенокардии напряжения II–III ФК ( $p = 0,003$  и  $p < 0,001$  соответственно).

4. Продолжительность выполненной физической нагрузки при проведении нагрузочного теста по протоколу R. Вrise после окончания курса лечения статистически значимо большая ( $p = 0,008$ ) при применении препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 200 мг по сравнению с применением препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 50 мг, что свидетельствует о превосходящей эффективности курсового применения (14 дней) препарата Тиотриазолин в суточной дозе 200 мг (по 4 мл раствора для инъекций, 25 мг/мл, 2 раза в сутки) по сравнению с курсовым применением Тиотриазолина в дозе 50 мг (по 2 мл раствора для инъекций, 25 мг/мл, 1 раз в сутки).

5. Количество принятых таблеток нитроглицерина за неделю, так называемый нитроглицериновый порог, уменьшилось статистически более значимо при применении препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл, в суточной дозе 50 и 200 мг на фоне стандартной терапии по сравнению с применением стандартной терапии стенокардии напряжения II–III ФК ( $p = 0,007$  и  $p < 0,001$  соответственно).

6. Тиотриазолин хорошо переносится и является эффективным и безопасным препаратом в терапии больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в дозе как 50, так и 200 мг/сут.

**Рекомендации**

Рекомендовано курсовое применение препарата Тиотриазолин, раствор для инъекций, 25 мг/мл (ПАО «Галычфарм», Украина), в комплексной терапии пациентов II–III ФК в суточной дозе 200 мг, который назначается по 4 мл (100 мг) внутримышечно 2 раза в сутки на протяжении 14 суток.

**Список литературы**

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журнал. — 2000. — № 4. — С. 86-92.
2. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. — Полтава: Дівосвіт, 2004. — 240 с.
3. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Методические рекомендации. — ЗГМУ, 2006. — 13 с.
4. Гагаріна А.А. Кардиопротекторы метаболичного ряду тиотриазолін, цитохром, мілдронат в комплексній терапії аритмій серця при некоронарогенних захворюваннях міокарда: Автoreф. дис... канд. мед. наук. — Сімферополь, 2001. — 20 с.
5. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — К.; Вінниця: Нова книга, 2007. — 656 с.
6. Дейнега В.Г., Мамедов А.М., Шапран Н.Ф., Кондратенко Л.В., Дейнега И.В. Применение тиотриазолина и прерывистой нормобарической гипоксии при лечении больных ИБС с артериальной гипертензией // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 64-70.
7. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства — 2006. Частина II // Серце і судини. — 2006. — № 2. — С. 24-33.
8. Зупанец И.А., Безугла Н.П., Подружников Ю.В. Изучение биоэквивалентности препаратов Вазонат и Милдронат: основа доказательной медицины и фармации // Ліки України. — 2009. — № 5 (131). — С. 72-75.
9. Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания: новый шаг на пути к решению проблемы // Здоров'я України. — 2009. — № 19. — С. 10.
10. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. — Запорожье, 2005. — 160 с.
11. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
12. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис. — 2001. — № 3 (23). — С. 5-11.
13. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ліки України. — 2009. — № 5 (131). — С. 61-64.
14. Поливода С.Н., Черепок А.А., Рекалов Д.Г. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии. Роль метаболических средств // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 5.
15. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения тиотриазолина // Медицина світу. — 2004. — С. 18-20.
16. Сиволап В.Д. Оптимізація терапії післяінфарктної стенокардії тиотриазоліном // Журнал практичного лікаря: Спец. інформ. вид. — 2003. — № 5. — С. 57-59.
17. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання: Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка. — К., 2004. — 124 с.
18. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 9. — С. 23-29.
19. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Загородній М.І. Кардіопротекторы метаболичной дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення // Запорожский мед. журн. — 2003. — № 2. — С. 251-252.
20. Яковлева О.А., Савченко Н.П., Стопинчук А.В., Семененко И.Ф. Влияние тиотриазолина на состояние эндотелиальной дисфункции и липидно-перекисный дисбаланс приmono- и комбинированной терапии с метопрололом у больных ИБС // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 245-249.
21. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. — 2005. — 91. — P. 161-5.
22. Hueb W. et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery trial (MASS-II): a randomized, controlled, clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. One-year results // J. Amtr. Coll. Cardiology. — 2004. — Vol. 43. — P. 1743-1751.
23. Guidelines on management of stable angina pectoris. European Society of Cardiology, 2006.
24. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 580-586.
25. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J. — 2004. — 25. — P. 634-41.

**Отримано 07.07.15**

Нетяженко В.З., Нетяженко Н.В., Мальчевська Т.Й.  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

### ЦИТОПРОТЕКЦІЯ МІОКАРДА В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

**Резюме.** Позитивний вплив метаболічної терапії в комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію напруження II–III ФК проявляється покращанням перебігу захворювання, збільшенням толерантності до фізичного навантаження, зменшеннем електричної нестабільності міокарда й нітрогліцеринового порогу.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, метаболічна терапія, Тіотриазолін.

Netiazhenko V.Z., Netiazhenko N.V., Malchevska T.I.  
National Medical Academy named  
after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

### MYOCARDIAL CITOPROTECTION IN TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

**Summary.** Metabolic therapy as a component of a complex treatment of patients with ischemic heart disease — stable effort angina II–III FC — has a positive effect, namely it improves disease course, enhances tolerance to physical load, decreases myocardial electrical instability and nitroglycerin threshold.

**Key words:** ischemic heart disease, stable effort angina, metabolic therapy, Tiotriazolinum.

# 20 років довіри



Дієва речовина: 1 мг розчину містить морфолінікові солі та золотої кислоти у перерахунку на 100% ренданну – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг та золотої кислоти, 1 таблетка містить морфолінікові солі та золотої кислоти у перерахунку на 100% ренданну – 200 мг, що еквівалентно 133 мг та золотої кислоти.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Код ATХ C01E B.

Клінічні характеристики.

Локалізація. У комплексному лікуванні ішемичної хвороби серця: стенокардії, інфаркту міокарда, постінфарктного кардиосклерозу,

и додатковий захід у терапії серцевих аритмій.

Другі показання. Підвищена чутливість до та золотої кислоти та до інших компонентів препарату, ниркова недостатність.

Подібні реагії. Препарат захічний добре переносяться. У хворих із підвищеною індивідуальною чутливістю рідко можуть виникати свербіж, висипання, крапивниця та ін\*.

Тиотриазолін® з 1954 р. дозволений МОЗ до застосування у медичній практиці.

\* Внутрішній діягностичний Корпорації «Артеріум» – з 2013 р.

1. Результати підсумкового статистичного аналізу контролюваного дослідження у паралельних групах з підставою ефективності та переважанням Тиотриазоліну у пацієнтів з ІС, стабільною стенокардією ІІІ ФК. Дин. Г. та групи співставлено.

2. Загальний діагностичний «Кідрат гідрогенічний, діамінобензочеві дисульфіни з оцінкою ефективності та переважанням та золотої кислоти Тиотриазоліну», розчин для ін'єкції вербінської РМТ «Гемофарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Староміська, 4/6) в таблиці карбонату ПАТ «Кіївмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Симонівська, 136), у порівнянні з індивідуальними засобами Міністерства здравоохранення України, розчин для ін'єкції та капсули карбонату АТ «Фармек» (Літва/Польща/Португалія), у новому за штамом мікрофлюїди, а стабільний стінокардіоз належить ІІІ ФК - Ю.М. Странік, П.М. Бабич, НІДІ-інститут кардіології та М.Д. Ставчанська - НАМН України, ДГТ (Державний інститут центр) МОН України, м. Київ, 2011 р.

3. Висока метаболічна терпідність та лікувальна насиченість за штамом мікрофлюїди. Нетомінко В.З., Масловська Т.В., Мішаков Т.Д., Залізовський Г.Д., Макаров О.Г., Национальний медичний університет ім. О.О. Богомольця / Внутрішній медичний № 1, 2010 р.

4. Інформація надана в складі фармацевтичної лінії «Артеріум». Інформація діягастичного засобу Тиотриазолін® (таблетки 200 мг).

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Кіївмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

## Тіотриазолін®

дієва підтримка при  
ішемічній хворобі серця

Тіотриазолін® – це:

- оригінальний міокардіальний протектор та антиоксидант
- близько 2 мільйонів пролікованих пацієнтів щороку<sup>1</sup>
- переконлива доказова база<sup>2</sup>
- перевищуюча ефективність над іншими кардіопротекторами<sup>3</sup>

Біжче до людей

 ARTERIUM