

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА ТИОТРИАЗОЛИН® В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
О. Веселова¹, кандидат медицинских наук,
Л. Зверт², доктор медицинских наук,
О. Аверьянова³

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

³Межрайонный родильный дом №4, Красноярск

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Рассматриваются возможности применения цитопротектора Тиотриазолин® в комплексной терапии больных ИБС.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, цитопротекторы, Тиотриазолин®.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении длительного времени занимает ведущее место в общей структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения большинства экономически развитых стран мира, в том числе — в России. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению контингента заболевших, неблагоприятному течению заболевания, особенно при сопутствующей патологии, а также у пожилых пациентов. Все это обуславливает необходимость поиска более эффективных методов лечения и применения современных безопасных и высокоэффективных фармакологических препаратов для лечения данного заболевания.

Состояние миокарда в значительной мере зависит от особенностей окислительно-восстановительных процессов, протекающих в кардиомиоцитах и обеспечивающих их энергией. При ишемии изменяется биомеханизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы, снижается эффективность функционирования клеток миокарда, что сопряжено с ухудшением работы сердца. Прогрессирование ишемии приводит к повреждению кардиомиоцитов и образованию участков некроза — развитию инфаркта миокарда (ИМ) и, как следствие, сердечной недостаточности, и часто к развитию нарушений ритма и проводимости сердца. Метаболические нарушения характеризуются прогрессирующим снижением уровня высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсичных продуктов метаболизма (лактата, ионов водорода, свободных кислородных радикалов), а также накоплением ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и гибели клетки.

Приоритетным подходом в терапии ИБС длительное время были и остаются лечебные мероприятия, направленные на восстановление и улучшение гемодинамики. Вместе с тем известно, что препараты, влияющие на гемодинамические показатели, не обладают цитопротекторными свойствами, они не защищают клетку от ишемических повреждений.

В настоящее время метаболические средства признаны важным компонентом терапии сердечно-сосудистой патологии, так как их использование дополнительно к основному лечению имеет убедительный уровень доказательности — класс Ib, уровень B [5, 22]. В Европейском руководстве по лечению стабильной стенокардии напряжения 2013 г. определено место кардиопротекторов как препаратов 2-й линии с целью уменьшения симптомов и (или) снижения ишемии у пациентов со стабильной стенокардией. Выбор оптимального кардиопротектора, способного влиять на клеточный метаболизм, процессы энергообразования, ионный гомеостаз, оказывать мембраностабилизирующее, антиапоптотическое, а в целом — цитопротекторное действие, является актуальной проблемой современной клинической кардиологии.

Традиционное лечение хронических форм ИБС в первую очередь направлено на снижение потребности миокарда в кислороде и (или) увеличение его доставки. Однако при ишемии в кардиомиоцитах скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, лактата, свободных радикалов и других продуктов обмена, которые оказывают дополнительное повреждающее действие на миокард. Решить проблему нормализации метаболизма ишемизированного миокарда можно за счет оптимизации использования кислорода кардиомиоцитами с помощью средств, влияющих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротективными свойствами [5, 16, 23].

Известны следующие кардиометаболические препараты с доказанной клинической эффективностью — это триметазилин, милдронат, никотиновая кислота, L-карнитин, кверцетин, тиотриазолин. Особый интерес среди препаратов с доказанной эффективностью представляет современный антигипоксикант и антиоксидант — Тиотриазолин® (Корпорация «Артериум»), который относится к группе триазольных соединений и представляет собой морфолиновую соль 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусной кислоты. Препарат множественного механизма действия, оказывает энерготропное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противоишемическое, антиаритмическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие и обладает стимулирующей регенерацию клеток активностью [20].

Механизм действия препарата Тиотриазолин® на энергетический обмен связан с его способностью в условиях ишемического повреждения восстанавливать активность гликолитических ферментов в клетке, в том числе активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — фермента, адаптирующего глюкозу к дальнейшей трансформации в АТФ. Энерготропное действие препарата Тиотриазолин® также реализуется путем активации малат-аспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электрон-транспортную цепь митохондрий, что препятствует образованию активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. При ишемии Тиотриазолин® содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малат-аспартатном шунте митохондрий и активирует восстановление НАД⁺ в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле [5, 12]. Повышение соотношения НАД/НАДН инвертирует активность лактатдегидрогеназы в сторону образования пирувата, способствует снижению его восстановления в лактат и уменьшает соотношение лактат/пируват при гипоксическом повреждении. Уменьшение внутриклеточ-

ного лактата снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантное действие. Активация гликолиза в клетке по аэробному пути окисления при действии препарата Тиотриазолин® приводит к повышению содержания АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и к снижению уровня АМФ.

Таким образом, Тиотриазолин® оптимизирует процессы окисления глюкозы и энергообразования в ишемизированных клетках [5, 12, 13].

Антиоксидантное действие препарата Тиотриазолин® связано с наличием в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны за супероксидрадикалы и с активацией антирадикальных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, антиперекисного фермента глутатионпероксидазы, способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, триенкетонных и малонового диальдегида [1, 14, 17].

Кроме того, Тиотриазолин® способен активировать транскрипцию ядерного фактора NF-κB. Этот процесс реализуется через тиореданин, который непосредственно может влиять на транскрипцию NF-κB. Тиотриазолин® препятствует окислению тиореданина, тем самым способствуя сохранению равновесия в паре «тиореданин окисленный – тиореданин восстановленный», вследствие чего тормозит каскад реакций, приводящих клетку к гибели. Это – важная точка приложения препарата Тиотриазолин® при миокардитах и прямое показание к его применению при воспалительных кардиомиопатиях. Подобное действие не присуще другим препаратам из группы корректоров метаболизма миокарда (милдронату, триметазидину, ранолазину) [11, 16].

Показано, что Тиотриазолин® эффективен при ряде патологических состояний. Наиболее изучены возможности его применения в кардиологии, прежде всего в комплексной терапии больных ИБС. С помощью нагрузочных тестов доказана способность препарата Тиотриазолин® уменьшать частоту и выраженность стенокардии, ишемии миокарда, повышать толерантность к физической нагрузке.

Доказана способность препарата уменьшать ишемические повреждения миокарда (по изменениям EAST, MB-KФК, ЛДГ1). Эти данные позволили рекомендовать Тиотриазолин® в комплексе терапии стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) и постинфарктного кардиосклероза [4, 8]. Применение препарата Тиотриазолин® на фоне приема других антиангинальных и антиишемических препаратов позволяет повысить эффективность лечения и дает возможность снижения дозировок последних.

Открытое проспективное исследование, проведенное в Белоруссии, показало [19], что включение препарата Тиотриазолин® в комплексную амбулаторную терапию пациентов с хроническими формами ИБС, в частности стабильной стенокардией напряжения, приводит к снижению числа ангинозных приступов, требующих приема нитратов короткого действия, положительно влияет на показатели качества жизни, особенно касающиеся физической и психоэмоциональной сферы, способствует улучшению гемодинамических показателей; при этом у препарата хорошая переносимость, он удобен для использования в амбулаторно-поликлинических условиях, имеет приемлемую стоимость.

При острых коронарных синдромах Тиотриазолин® на фоне базисной терапии способствовал более быстрому регрессу болевого синдрома, оказывал стабилизирующий эффект на зону ИМ и предотвращал развитие осложнений и рецидивов ИМ. В остром периоде ИМ реже отмечались левожелудочковые аритмии. Доказана эффективность препарата Тиотриазолин® у больных с постинфарктной стенокардией [2].

Тиотриазолин® не влияет на автоматизм, проводимость и рефрактерный период, незначительно повышает возбудимость желудочков. Эти эффекты в значительной мере объясняются улучшением метаболизма миокарда, снижением его ишемизации. Противоаритмические эффекты препарата Тиотриазолин® связаны и с изменением трансмембранного транспорта катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Тиотриазолин® оказывает профилактическое действие в отношении изменения концентрации ионов K^+ и уменьшает калий-натриевое соотношение в плазме, увеличивает содержание ионов K^+ и калий-натриевый градиент в эритроцитах и миокарде. Препарат способствует восстановлению ритма у больных мерцательной аритмией, уменьшению экстрасистолии, улучшению ритма при синдроме слабости синусового узла.

Повышение систолической и диастолической функции миокарда связывают как с улучшением метаболизма, перекисного окисления липидов, так и с противоишемическими эффектами препарата Тиотриазолин® [1, 11].

Тиотриазолин® у больных артериальной гипертензией (АГ) существенно улучшает гемодинамику в сосудах миокарда, глаз, головного мозга, почек. При АГ (не только эссенциальной, но и почечной этиологии [5]) отмечено существенное повышение эффективности ряда антигипертензивных средств. Полагают, что гемодинамические эффекты и повышение эффективности антигипертензивной терапии в значительной мере связаны с улучшением функционального состояния эндотелия [12, 15]. В последнее время рядом исследователей установлено, что одним из важных патогенетических звеньев прогрессирования АГ является нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на воздействие эндотелийопосредованных стимулов [10, 13].

В работах А.А. Яковлевой и соавт. (2002) показана взаимосвязь между положительным влиянием препарата Тиотриазолин® на процессы перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантных ферментов и эндотелиальную дисфункцию как у больных ИБС в сочетании с АГ, так и у пациентов с АГ в отсутствие ИБС [20]. Получены статистически достоверные результаты, свидетельствующие о реверсии эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и АГ под влиянием курсовой терапии препаратом Тиотриазолин®, вероятно, данный эффект можно объяснить его антиоксидантными свойствами. В пользу такого предположения свидетельствуют данные, полученные другими исследователями, установившими положительное влияние антиоксидантов на эндотелиальную функцию при хронической сердечной недостаточности и коронарной болезни [6].

Тиотриазолин®, как правило, хорошо переносится, побочные реакции крайне редки. Анализ динамики лабораторных данных в проводимых исследованиях [14] не выявил отрицательного воздействия препарата на общие показатели и сахар крови; терапия им не сопровождалась изменениями уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина крови; лабораторные показатели мочи не изменялись. Этот препарат может

считаться одним из наиболее безопасных средств метаболической защиты миокарда.

Таким образом, Тиотриазолин® — оригинальный цитопротектор для защиты клеток от гипоксии и окислительно-го стресса с большой доказательной базой в кардиологии, прежде всего при ИБС. Тиотриазолин® оказывает стабилизирующий эффект на зону ИМ и снижает вероятность его осложнений и рецидивов. Тиотриазолин® у пациентов с ИБС уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает потребление нитратов и других антиангинальных средств. Тиотриазолин® способствует восстановлению ритма у больных с мерцательной аритмией, уменьшению экстрасистолии, улучшению ритма при синдроме слабости синусового узла, повышает эффективность антиаритмических и антигипертензивных средств.

Литература

- Белай И.М. Влияние нового препарата Тиотриазолина на липидный обмен и перекисное окисление липидов при экспериментальном атеросклерозе. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: 36. наук. ст. Запоріжжя. — 1997; 1: 183–7.
- Береговая В.Г., Мазур И.А. Антиаритмическая активность производных триазола и хиноазолина. Сб. науч. трудов Запорожского мединститута / Запорожье, 1991: 164.
- Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В. и др. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Провизор. — 2003; 6: 22–3.
- Визир А.Д., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Влияние Тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения // Укр. кардиол. журн. — 1996; 4: 15–7.
- Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур И.А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Метод. рекомендации / Запорожье, 2006.
- Геруш О.В., Косула Р.Б., Піняжко О.Р. Реальні ефекти тіотриазоліну. Методичні рекомендації / К., 2003; 21 с.
- Гороховская Г.Н., Петина М.М., Акатова Е.В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибитором ангиотензинпревращающего фермента // Здоров'я України. — 2006; 19 (152): 40–1.
- Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Красько Н.П. и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста // Здоровоохранение. — 2007; 7: 49–50.
- Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболевания сердечно-сосудистой системы // Междунар. мед. журн. — 2003; 3: 10–4.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Запорожье, 2005: 160.
- Мазур И.А., Чекман И.С., Веленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты / Запорожье, 2007.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Х.: Торсинг, 2000; 240 с.
- Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы // Арх. внутренней медицины. — 2014; 2 (16): 33–9.
- Нетяжко В.З., Залевская Т.Д. Роль препаратов метаболического действия в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда // Внутренняя медицина. — 2008; 4 (10): 1–4.
- Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения Тиотриазолина / Медицина СВМУ, 2004: 18–20.
- Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Лечение миокардитов // Здоровоохранение. — 2011; 11: 64–70.
- Славкин Ю.Л., Славкина Т.Ю., Патока О.В. Отдаленные результаты лечения Тиотриазолином и Тиотриазолином с пирасетамом головной боли у детей. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: 36. наук. ст. Запоріжжя. — 1999; 3: 266–70.
- Таловойрова Л.І. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії // ПАГ. — 200; 1: 62–5.
- Хурса Р.В., Месникова И.Л. Клиническая эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца // Здоровоохранение. — 2011; 1: 65–71.
- Яковлева О.А., Савченко Н.П., Стопинчук А.В. и др. Влияние тиотриазолина на состояние эндотелиальной дисфункции и липидно-перекисный дисбаланс при моно- и комбинированной терапии с метапрололом у больных ИБС // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — 2002; 8: 245–9.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. — 2014; 35 (33): 2260–1.
- Suzuki K., Sawa Y., Ichikawa H. et al. Myocardial protection with endogenous overexpression of manganese superoxide dismutase // Ann. Thorac. Surg. — 1999; 68: 1266–71.

THE CYTOPROTECTOR THIOTRIAZOLINE® IN CARDIOLOGY PRACTICE

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**², MD; **O. Averyanova**³

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

³Krasnoyarsk interdistrict maternity hospital №4

The paper considers whether the cytoprotector Thiотриазолин® may be used in the combination therapy of patients with coronary heart disease.

Key words: antihypertensive therapy, cytoprotectors, Thiотриазолин®.