



А.А. Новак, В.Г. Дейнега, Н.Ф. Шапран

## ПРИМЕНЕНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА ПРИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ В САНАТОРИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Клинический санаторий «Великий Луг» ЗАО «Приазовкурорт», г. Запорожье

**Ключові слова:** тиотриазолін, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, відновлювальне лікування, санаторій.

**Ключевые слова:** тиотриазолин, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, восстановительное лечение, санаторий.

**Key words:** thiotriazolol, ischemic heart disease, arterial hypertension, recovering treatment, sanatorium.

Дослідження у 85 хворих на ішемічну хворобу серця з артеріальною гіпертензією при застосуванні тиотриазоліну в комплексі медичної реабілітації в санаторії (при аналізі показників центральної та периферичної гемодинаміки, розмірів серця, толерантності до фізичного навантаження, ліпідного обміну, стану вегетативної нервової системи) виявили його ефективність у порівнянні з контрольною групою в 0,25 рази.

Исследования у 85 больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией при применении тиотриазолина в комплексе медицинской реабилитации в санатории (при анализе показателей центральной и периферической гемодинамики, размеров сердца, толерантности к физической нагрузке, липидного обмена, состояния вегетативной нервной системы) выявили его эффективность в сравнении с контрольной группой в 0,25 раз.

The application of thiotriazolol has been studied in the 95 patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. Studied indexes of central and peripheral hemodynamic, ECG, ultrasonic heart indexes showed the efficiency of thiotriazolol in comparison with control group in 0,25 times.

В роботах, посвященных применению тиотриазолина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) показано благотворное влияние препарата на течение заболевания. Отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома. Тиотриазолин оказывает антиаритмический и анаболический эффект, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает гиперлипидемию [2,4,6,10,12,15,22].

Тиотриазолин снижает чувствительность миокарда к адренергическому кардиостимулирующему воздействию катехоламинов и препятствует прогрессивному снижению сократительной функции миокарда и развитию аритмий, стабилизирует зону некроза. По фармакотерапевтической эффективности не уступает или превосходит эталонные препараты: нитронг, сустак, анаприлин, изоптин.

При применении тиотриазолина у больных с постинфарктным атеросклеротическим кардиосклерозом многие авторы [1,3,5,11,18,19] отмечают улучшение процессов метаболизма миокарда, повышение его сократительной функции, быстрое устранение неприятных ощущений в области сердца, уменьшение дефицита пульса, понижение уровня содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови.

Имеются данные об успешном применении тиотриазолина для лечения больных артериальной гипертензией [14]. Вместе с тем, мы не встретили работ по применению тиотриазолина у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией при восстановительном комплексном лечении в условиях санатория.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эффективности указанного способа лечения больных ИБС и артериальной гипертензией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная группа больных, получавших в комплексе лече-

ния курс тиотриазолина, состояла из 52 человек. В нее входили больные ИБС со стенокардией напряжения, ФК I-II и гипертонической болезнью II степени без тяжелых нарушений ритма и проводимости с недостаточностью кровообращения не выше I ст. Во вторую контрольную рандомизированную группу (43 человека) включались больные, которым в комплексное лечение тиотриазолин не назначался.

В комплекс восстановительного базисного лечения включались диета №1 по Певзнеру, ЛФК, терренкур, ДМВ-терапия, ПЕМП (переменное магнитное поле, частота 50 Гц «Полус-1» на зону сегментарной иннервации сердца на участок C<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>, непрерывный режим по 20–40 мин №10), ЛФК в зале, массаж грудного отдела позвоночника ежедневно №10, галотерапия ионами калия – устройство «Бриз» (концентрация легких отрицательных ионов в воздухе 0,5–1,5 млн ед./м), 10 сеансов. Больные получали моршинскую минеральную воду скважины №6, минерализация 3,5 г/л, температура воды 39°C, по 160 мл 3 раза в день до еды, ежедневно. По показаниям назначались антиангинальные и гипотензивные препараты (изокет, лизиноприл, амлодипин и др., соответственно клиническому состоянию больного, в титруемых дозах). Тиотриазолин назначался по 2 мл 2,5% раствора внутримышечно 3 раза в день в течение 5 дней, а после этого – по 1 табл. 3 раза в день в течение 15 дней.

У больных до и после проведения курса лечения изучались следующие показатели.

Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивалось по вегетативному индексу Кердо и показателям вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому.

Всем больным проводилась запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. С целью определения толерантности к физической нагрузке, использовалась велоэргометрическая проба в положении больного сидя по форме одномоментного ступенчатовозрастающего нагрузочного теста PWC150. Кон-



троль на каждом этапе нагрузки и в восстановительном периоде осуществлялся путем регистрации артериального давления (АД, мм рт. ст.), ЧСС и мониторингового наблюдения за ЭКГ.

Изучение состояния центральной гемодинамики проводилось методом ЭХО-кардиографии в М- и В-режимах на комплексе ультразвуковой диагностики ТИ 628 А.

Определение параметров центральной гемодинамики проводилось также с помощью тетраполярной трансторакальной реографии по методике [15]. Рассчитывались ударный и минутный объем крови (УО, мл; МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин}\cdot\text{см}^2\cdot\text{с}^{-5}$ ).

Периферическое кровообращение оценивалось с помощью метода тетраполярной реографии (ТПРГ) пальца по Кубику в модификации института кардиологии им. А.Л. Мясникова [23].

С целью изучения состояния ауторегуляции периферического кровотока (АРПК) использован метод плетизмографии, а также функциональная прессорная проба [9].

Состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалось на основании первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК<sub>о</sub>) и малонового диальдегида (МДА) [8].

О состоянии антиокислительных механизмов судили по уровню витаминов А и Е, активности каталазы (АК). Витамины А и Е определялись по методу Р.Н. Черняускене [21]. Определение активности каталазы проводилось методом М.А. Королук и соавт. [11].

У больных также определялись общий анализ крови, содержание белка, общего холестерина (по методу Илька), В- и пре-В липопротеидов (по Бурштейну и Самаю), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – методом образования нерастворимых комплексов с гепарином в присутствии ионов марганца, триглицериды и мочевина – с использованием наборов реактивов фирмы «Lachema».

Общая оценка эффективности лечения (ЭЛ) проводилась на основании изменений наиболее информативных показателей состояния больных (значительное улучшение – 3 балла, весомое улучшение – 2 балла, незначительное улучшение – 1 балл); самооценки чувства ( $x_1$ ), ощущение духоты ( $x_2$ ), уровня переносимости физической нагрузки ( $x_3$ ), изменений показателей центральной и периферической гемодинамики ( $x_4$ ), показателей функционального состояния вегетативной нервной системы ( $x_5$ ), показателей липидного обмена ( $x_6$ ) по формуле:

$$\text{ЭЛ} = 0,32 \cdot x_1 + 0,28 \cdot x_2 + 0,25 \cdot x_3 + 0,18 \cdot x_4 + 0,12 \cdot x_5 + 0,08 \cdot x_6.$$

Исследование показателей проводилось дважды: в момент поступления (на 2–3-й день) и перед выпиской (на 22–23-й день).

Результаты исследований больных вводились в работанную нами базу данных для IBM (PC/AT), адаптированную для математической обработки результатов с использованием прикладных программ для статистической обработки медицинской информации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение курса тиотриазолина в комплексном лечении больных ИБС и ГБ оказалось наиболее эффективным. Назначение препарата приводило к более значительному уменьшению числа жалоб на боли в области сердца, го-

ловные боли, головокружение. Уменьшалась одышка, диспепсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, отмечалось улучшение сна и памяти. Все это указывает, что под влиянием тиотриазолина происходят положительные сдвиги в нормализации обменных процессов у больных ИБС с АГ. Если сопоставить частоту этих жалоб с контрольной группой больных, можно отметить потенцирующий эффект этого вида лечения.

Перед началом курса лечения тиотриазолином показатели систолического артериального давления (СД) составляли  $168 \pm 2,2$  мм рт. ст., диастолического (ДД) –  $115 \pm 1,7$  мм рт. ст.

После окончания лечения уровень систолического артериального давления снижался в среднем до  $142 \pm 2,7$  мм рт. ст., диастолического – до  $87 \pm 1,4$  мм рт. ст. Под влиянием курса тиотриазолина отмечалось достоверное снижение общего периферического сопротивления сосудов с  $2001 \pm 73,1$  до  $1637 \pm 63,1$  расчетных единиц. В группах больных ИБС с АГ при дополнительном назначении в комплексном лечении тиотриазолина достоверно отмечено значительное возрастание толерантности к физической нагрузке с –  $130 \pm 1,6$  до  $141 \pm 1,5$  Вт соответственно.

Положительное влияние тиотриазолина у больных отмечено и на изменениях показателей ультразвукового обследования размеров сердца.

Под влиянием лечения тиотриазолином конечный диастолический объем и конечный систолический объем левого желудочка снижались соответственно с  $131,2 \pm 1,3$  и  $72,8 \pm 1,5$  до  $119,7 \pm 1,3$  и  $59,1 \pm 1,2$ . У больных контрольной группы также наблюдалось уменьшение диастолического и систолического объемов левого желудочка, но они были менее выражены, чем в предыдущей группе. Включение в комплекс лечения кардиопротектора тиотриазолина приводило к выраженному улучшению сократительной функции миокарда, что проявилось в увеличении показателей фракции выброса до  $32,2 \pm 0,24\%$  и степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка до  $28,7 \pm 1,22\%$ .

Изучение состояния пульсового кровотока (ПК) в пальце при различных уровнях давления в окклюзионной манжете установило, что у больных ИБС с АГ под влиянием лечения тиотриазолином отмечалась и нормализация динамики кровотока.

Исследования показателей пульсометрии и вегетативных проявлений показали, что назначение больным дополнительно к курсу комплексного лечения тиотриазолина приводило к более выраженной нормализации показателей, по сравнению с контрольной группой. При этом наблюдалось повышение тонуса парасимпатической нервной системы и снижение тонуса ее симпатического отдела.

Изучение динамики статистических параметров кардиоинтервалов у больных после курса лечения тиотриазолином свидетельствовало об уменьшении моды (Мо), вариационного размаха  $\hat{x}$  и увеличении амплитуды Мо и индекса напряжения (ИН). Отчетливо проявляется нормализующее влияние тиотриазолина на регуляторные системы управления сердечной деятельностью. Если в группе пациентов, получавших тиотриазолин, Мо уменьшалось до  $0,774 \pm 0,022$ , то в контрольной группе больных этот показатель составлял  $0,091 \pm 0,028$ . Соответственно, по-разному изменялся и ва-



риационный размах R-R интервалов в группе с и без лечения тиотриазолином. После курса препарата вариационный размах достоверно уменьшался до  $0,28 \pm 0,022$  (в контроле – до  $0,35 \pm 0,014$ ).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что совместное применение тиотриазолина положительно влияет на показатели центральной и периферической гемодинамики у больных ИБС и АГ.

Сравнивая характер изменений некоторых биохимических показателей периферической крови, важно отметить достоверное увеличение содержания белка в группе лиц, получавших курс тиотриазолина, по сравнению с контрольной группой. Это может указывать на то, что препарат улучшает белковообразовательную функцию печени у больных ИБС с АГ. Наряду с этим, отчетливо проявляется и его антиоксидантное действие. В этой группе больных отмечалось более выраженное снижение содержания диеновых конъюгатов и малоновых диальдегидов. В то же время, наблюдалось повышение активности каталазы в плазме и увеличение содержания витамина Е.

Применение тиотриазолина приводило к снижению содержания общего холестерина, к повышению ЛПВП и снижению ЛПНП, что может быть расценено как противолипидемическое действие препарата.

Анализируя изменение суммарного показателя эффективности лечения ЕЛ, следует констатировать его увеличение в опытной группе в  $1,5 \pm 0,15$  раза, в контрольной группе – в  $1,25 \pm 0,12$  раза.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, выявленное положительное свойство потенцирующего действия тиотриазолина при использовании в комплексе санаторной реабилитации больных ИБС с АГ может быть рекомендовано для более эффективного восстановительного лечения этой категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Применение тиотриазолина в комплексном лечении больных ИБС с постинфарктным и атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненным мерцательной аритмией / *Б.Н. Безбородько, О.В. Величко, В.Г. Косовский, И.А. Мазур* // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики». – Запоріжжя, 1995. – С. 43–44.
2. Тиотриазолин и наджелудочковая экстрасистолия / *Б.Н. Безбородько, В.Г. Косовский, И.А. Мазур, В.В. Петрик* // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики». – Запоріжжя, 1995. – С. 44–45.
3. *Белай И.М.* Влияние нового препарата тиотриазолина на липидный обмен и перекисное окисление липидов при экспериментальном атеросклерозе / *И.М. Белай* // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 183–187.
4. Тиотриазолин / *А.Д. Визир, В.В. Дунаев, И.А. Мазур и др.*. – Запорожье: НПО Фармагрон, 1996. – 27 с.
5. *Визир А.Д.* Толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией напряжения III Ф.К. при применении тиотриазолина / *А.Д. Визир, В.А. Евтушенко* // Сб. науч. статей «Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств». – Х., 1995. – С. 74–77.
6. *Визир А.Д.* Новый антиоксидант – тиотриазолин у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця / *А.Д. Визир, З.Є. Григор'єва, С.В. Полівода* // Ліки. – 1994. – №5–6. – С. 80–84.
7. *Гаврилов В.Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / *В.Б. Гаврилов, Н.И. Мишкорудная* // Лаб. дело. – 1983. – ЧГЗ 3. – С. 33–36.
8. *Гончаренко М.С.* Метод оценки ПОЛ / *М.С. Гончаренко, А.М. Латыпова* // Лаб. дело. – 1985. – М 1. – С. 42–51.
9. *Дейнега В.Г.* Засіб оцінки стану ауторегуляції периферичного кровоотоку / *В.Г. Дейнега, О.М. Дрикота, В.В. Медведєв* // Інформаційн. лист. – 1995.
10. Применение тиотриазолина в комплексном лечении пострадавших на ЧАЭС / *В.Г. Дейнега, А.М. Мамедов, Н.А. Волошин, В.Н. Пономаренко* // Укр. кардіол. журн. – 1996. – (додаток) №2. – С. 168.
11. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии / *В.В. Дунаев, И.М. Белай, И.А. Мазур, В.С. Тишкин* // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 70–73.
12. *Дунаев В.В.* Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста / *В.В. Дунаев, О.В. Крайдашенко, А.Е. Березин* // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1996. – №1. – С. 21–23.
13. *Королюк М.А.* Метод определения активности каталазы / *М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майоров* // Лаб. дело. – 1988. – М 1. – С. 16–18.
14. Роль тиотриазолина в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальными гипертензиями / *В.И. Кошля, С.М. Дмитриева, Л.М. Зеленская [и др.]* // Медицина Світу. – 2004 (додаток). – С. 5–10.
15. *Крайдашенко О.В.* Клініко-фармакологічна оцінка ефективності засобів метаболічної корекції в комбінованій терапії ішемічної хвороби серця у осіб похилого та старечого віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / *О.В. Крайдашенко*. – Запоріжжя, 1997. – 28 с.
16. *Крайдашенко О.В.* Применение тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца / *О.В. Крайдашенко* // Вестник биол. и медицины. – 1996. – №5. – С. 67–70.
17. *Пушкар Ю.Т.* Исследование центрального и периферического кровообращения методами реоплетизмографии, электроплетизмографии и полярографии: метод. рекомендации МЗ СССР / *Ю.Т. Пушкар, Н.А. Елизарова, И.И. Алмазов*. – М., 1984. – 32 с.
18. *Сиволап В.В.* Зміни кардіогемодинаміки, процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної активності у хворих на ранню післяінфарктну стенокардію під впливом лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. н. / *В.В. Сиволап*. – Запоріжжя, 1994. – 17 с.
19. *Сиволап В.В.* Комплексне лікування ранньої післяінфарктної стенокардії з використанням тиотриазоліну / *В.В. Сиволап* // Інформаційний лист – МОЗ України, Республіканський центр наукової медичної інформації. – К., 1994. – С. 2.
20. *Сиволап В.Д.* Оптимізація терапії післяінфарктної стенокардії тиотриазоліном / *В.Д. Сиволап* // Журнал практичного лікаря: Спец. інформ. вид. – К., 2003. – №5. – С. 57–59.
21. *Черняускене Р.Ч.* Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови / *Р.Ч. Черняускене* // ВИНТИ. – 1982. – 5 с.
22. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina comparison with propranolol in patients stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group / *J.M. Detry, P. Sellier, S. Permaforte [et al.]* // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 37, №3. – P. 279–288.
23. *Kublicek W.* Impedance Cardiography of a Noninvasive Method of Monitoring Cardiac Function and other parameter of the cardiovascular system / *W. Kublicek, K. Patterson, D. Witsoe* // Ann. Acad. Sci. – 1970. – Vol. 170. – P. 724.