



І.М. Білай<sup>1</sup>, Я.Ю. Різник<sup>1</sup>, С.І. Білай<sup>2</sup>, В.О. Демченко<sup>1</sup>, М.П. Красько<sup>1</sup>, Т.С. Райкова<sup>1</sup>, Є.С. Пругло<sup>1</sup>,  
Н.В. Величко<sup>3</sup>, О.А. Мізіна<sup>3</sup>, Ю.Г. Резніченко<sup>1</sup>

## Терапевтична ефективність Тіотріазоліну в комплексному лікуванні серцево-судинних захворювань

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Запорізька центральна районна лікарня,

<sup>3</sup>КУ «2 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя

**Ключові слова:** атеросклероз,  
Тіотріазолін, ліпідний обмін.

**Ключевые слова:** атеросклероз,  
Тиотриазолин, липидный обмен.

**Key words:** atherosclerosis,  
thiotriazolium, lipid metabolism.

Роботу присвячено дослідженню застосування Тіотріазоліну в комплексному лікуванні хворих з клінічними проявами атеросклерозу.

Работа посвящена исследованию применения Тиотриазолина в комплексном лечении больных с клиническими проявлениями атеросклероза.

The work is devoted to the research of Thiotriazoline application in complex treatment of patients with clinical manifestations of atherosclerosis.

Першість серед найбільш поширених і небезпечних хвороб нашого часу міцно утримують хвороби системи кровообігу, серед яких лідирують захворювання, пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин (гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ).

Нині на ринку існує маса препаратів, якими можна вплинути на різні ланки патогенезу атеросклерозу, але дуже важко дібрати препарат, здатний комплексно впливати на патологічні процеси, маючи при цьому прийнятну вартість. Один з таких препаратів – Тіотріазолін, розроблений вітчизняними вченими. Тіотріазолін має антиішемічні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протизапальні й імунomodуючі властивості.

### Мета роботи

Вивчення впливу Тіотріазоліну на ліпідний обмін, показники переокислення ліпідів (ПОЛ) та параметри електрокардіотопографії (ЕКТГ) у хворих з дисліпопротеїдемією (ДЛП).

### Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 86 хворих віком від 42 до 86 років різними формами ІХС, артеріальною гіпертензією з вираженими порушеннями ліпідного обміну. Пацієнтів розподілили на 2 групи. Контрольна (1 група) – 46 осіб – отримували антиангінальну терапію: нітрати, антагоністи кальцію, а також антигіпертензивні препарати й засоби симптоматичної терапії. Хворі 2 групи (40 осіб) крім засобів базисної терапії отримували Тіотріазолін по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на день після їжі протягом 12 тижнів. До початку курсу лікування у 19 хворих виявлено ДЛП Іа типу, у 12 – Іб типу й у 9 хворих – ІV типу (за Фредриксоном).

Комплексне обстеження проводили при надходженні хворих у стаціонар і через 2, 4 і 12 тижнів від початку прийому препарату. Крім загальноприйнятих клінічних досліджень, оцінювали вихідний стан і подальшу динаміку показників ЕКТГ (у хворих на ІХС (стенокардію напруги І–ІІІ ФК)) та ліпідного обміну з проведенням фенотипування ДЛП.

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), β-ліпопротеїдів

(β-ЛП), α-холестерину (α-ХС) [4]. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою:  $ХС\ ЛПДНЩ = ТГ / 2,2$ ; холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – за формулою W. Friedwald:  $ХС\ ЛПНЩ = 3ХС - (ТГ / 2,2) - ХС\ ЛПВЩ$ ; холестеринний індекс атерогенності (ХІА):  $ХІА = (ОХС - ХС\ ЛПВЩ) / ХС\ ЛПВЩ$ .

Оцінку ступеня ішемічного ураження міокарда здійснювали із застосуванням інструментального методу прекардіального картування – ЕКТГ хворим стенокардією І–ІІІ ФК за методикою Р. R. Maroko (1972) у 35 грудних відведеннях (модифікація Г.В. Рябікіної, 1978), при цьому враховували Т-індекс (кількість відведень з негативним зубцем Т),  $\sum ST$  (сумарне відхилення сегменту ST відносно ізолінії в мм), NST (кількість відведень з наявністю елевації ST) [5].

У якості критеріїв оцінки процесів ПОЛ і стану антиоксидантної системи використовували рівень малонового діальдегіду (МДА), дієнових (ДК) і трієнових кон'югатів (ТК), α-токоферолу (α-ТФ) й активність глутатіонредуктази (ГР) у сироватці крові [1–3].

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стат. пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5).

### Результати та їх обговорення

Гіполіпідемічна активність Тіотріазоліну виявлена вже через 2 тижні лікування з поступовим наростанням ефекту через 4 тижні й подальшою його стабілізацією протягом всього курсу лікування (табл. 1). Рівень загального холестерину (ЗХС) знижувався на 16,2% (через 2 тижні), 17,1% (4 тижні) і 16% (12 тижнів). Наприкінці курсу лікування відзначено статистично достовірне зниження вмісту тригліцеридів (ТГ) – на 24,6%. Ефективне зниження β-ліпопротеїдів (β-ЛП) проявлялось уже на 2-му тижні (16,1%) і до кінця лікування склало 23,3%. Вміст ХС ЛПНЩ знижувався аналогічно ЗХС: на 19,6%, 23,3% і 17% (відповідно на 2, 4 і 12 тижні лікування), у той час як концентрація ХС ЛПДНЩ знижувалась

Таблиця 1

**Характеристика показників ліпідного обміну, ПОЛ та АОС у хворих контрольної групи і в процесі лікування Тіотріазоліном**

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	4 тижні	12 тижнів
ЗХС, ммоль/л	контрольна	7,06±0,15	6,91±0,13	6,98±0,18	6,92±0,29
	Тіотріазолін	7,08±0,17	5,93±0,19***	5,87±0,28***	6,04±0,21***
ТГ, ммоль/л	контрольна	1,98±0,10	1,94±0,07	2,01±0,12	2,02±0,16
	Тіотріазолін	1,87±0,15	1,62±0,13	1,68±0,17	1,41±0,11*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	контрольна	1,05±0,06	0,99±0,03	1,02±0,05	0,93±0,12
	Тіотріазолін	0,96±0,05	0,95±0,05	1,07±0,06	0,99±0,06
β-ЛП (ЛПНЦ+ЛПДНЦ), ум.од.	контрольна	650,4±26,3	651,3±23,1	691,3±20,0	650,8±38,1
	Тіотріазолін	644,4±28,1	641,3±33,1	540,8±34,3*	494,5±31,2***
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	контрольна	5,12±0,16	5,04±0,13	5,06±0,79	5,13±0,28
	Тіотріазолін	5,27±0,19	4,24±0,19***	4,04±0,30**	4,41±0,22**
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	контрольна	0,89±0,048	0,88±0,033	0,90±0,054	0,92±0,074
	Тіотріазолін	0,85±0,068	0,74±0,059	0,76±0,077	0,64±0,050*
ХІА	контрольна	6,18±0,48	6,33±0,30	6,73±0,44	6,96±0,77
	Тіотріазолін	7,46±0,54	5,67±0,41**	4,81±0,30***	5,46±0,55*
ЗХС/ХС ЛПВЩ	контрольна	9,50±1,76	7,33±0,30	7,60±0,44	7,97±0,77
	Тіотріазолін	8,39±0,54	6,68±0,41*	5,55±0,30***	6,40±0,54**
ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЦ	контрольна	0,19±0,016	0,18±0,008	0,20±0,016	0,17±0,022
	Тіотріазолін	0,16±0,010	0,22±0,015**	0,25±0,024**	0,21±0,020*
МДА мкмоль/л	контрольна	0,89±0,032	0,78±0,039*	0,76±0,028**	0,74±0,052*
	Тіотріазолін	0,65±0,023	0,55±0,030**	0,42±0,027***	0,37±0,048***
ДК, мкмоль/л	контрольна	1,42±0,095	1,44±0,138	1,17±0,065	1,25±0,085
	Тіотріазолін	1,65±0,071	1,27±0,067***	0,92±0,061***	0,85±0,073***
ТК, мкмоль/л	контрольна	0,158±0,011	0,144±0,013	0,139±0,009	0,144±0,014
	Тіотріазолін	0,290±0,016	0,260±0,018	0,20±0,014***	0,21±0,080
α-ТФ, мкмоль/л	контрольна	1,33±0,067	1,50±0,133	1,77±0,116**	1,58±0,157
	Тіотріазолін	3,16±0,20	3,66±0,130*	4,76±0,310***	4,23±0,310**
ГР, мкмоль/л	контрольна	11,38±1,06	11,25±1,19	10,32±1,84	10,29±1,46
	Тіотріазолін	14,10±0,86	19,30±1,15***	25,1±1,59***	22,12±1,35***

Примітка: \* – достовірність між контрольною та дослідною групами (p<0,05); \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

ідентично ТГ на 24,7% (на 12-му тижні лікування). Позитивну динаміку можна простежити й за інтегральними показниками. Так, холестеринний індекс атерогенності (ХІА) і відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ через 2 тижні знизились на 24% і 20,4% відповідно, через 4 тижні – на 35,5% і 33,9% відповідно, через 12 тижнів – на 26,8% і 23,7% відповідно. Відношення ХС ЛПВЩ / ХС ЛПНЦ підвищувалось на 37,5%, 56,3% і 31,3% відповідно через 2, 4 і 12 тижнів лікування. Водночас у хворих контрольної групи суттєвих змін показників ліпідного обміну не виявлено.

У ході лікування показники ПОЛ та АОС прогресивно знижувались в обох групах спостереження. Однак, вираженість цих змін була різною. Застосування Тіотріазоліну сприяло значному зниженню накопичення МДА і ДК, що проявлялось уже з 2-го тижня терапії (на 15,4% і 23% відповідно), через 4 тижні – на 35,4% і 44,2% відповідно, а після закінчення 12 тижня фармакотерапії – на 43,1% і 48,5% відповідно. Достовірне зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ – ТК відзначено лише на 4-му тижні лікування (на 31%). На фоні прийому Тіотріазоліну виявлено збільшення пулу ендogenous

α-ТФ (на 15,8%, 50,6% і 33,9% відповідно 2-, 4- й 12-му тижню лікування. При дослідженні інших показників антиоксидантної системи відзначено відновлення активності ферменту антиперекисного захисту ГР на 36,9%, 78% і 56,9%, відповідно тим же термінам спостереження. У контрольній групі хворих статистично достовірних змін цих показників не виявлено (табл. 1).

При дослідженні параметрів ЕКТГ (табл. 2) виявилось, що ΣST і NST, що характеризують ступінь вираженості ішемії міокарда у хворих, які лікувались Тіотріазоліном, суттєво зменшувались на 54,5% і 51,7% відповідно через 4 тижні й на 59,5% і 57,5% – через 12 тижнів лікування. У контролі зміни цих параметрів недостовірні (p>0,05). При цьому Т-індекс знижувався у вигляді тенденції ідентично в обох групах спостереження.

У результаті лікування відбувалось помітне зниження потреби хворих у таблетках нітрогліцерину. Так, через 4 тижні лікування 3 хворих (25%), які отримували Тіотріазолін, приймали додатково нітрогліцерин і лише 1 хворий (8,3%) – через 12 тижнів лікування. У контрольній групі зберігалась потреба в прийомі цього препарату у 7 хворих (46,6%) через 4 тижні і у 5 хворих (33,3%) до кінця курсу лікування.

Таблиця 2

## Динаміка електрокардіотопографічних показників ішемії міокарда у хворих на ІХС з ДЛП при лікуванні Тіотріазоліном

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	Δ%	4 тижні	Δ%	12 тижнів	Δ%
Т-індекс	контрольна	4,83±1,27	4,40±0,92	-24,8	3,00±0,57	-97,9	3,14±0,26	-35,0
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	Тіотріазолін	2,55±0,76	2,00±0,57	-21,6	2,00±1,00	-21,6	1,66±0,66	-34,9
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
ΣST, мм	контрольна	3,14±0,67	2,13±0,31	-32,2	2,41±0,70	-23,3	1,92±0,30	-38,9
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	Тіотріазолін	4,20±0,51	3,00±0,81	-28,6	1,91±0,77	-54,5	1,70±0,31	-59,5
			p>0,05		p<0,05		p<0,001	
NST	контрольна	4,14±0,73	2,75±0,75	-33,6	3,16±0,83	-23,7	2,66±0,55	-35,8
			p>0,05		p>0,05		p>0,05	
	Тіотріазолін	5,18±0,72	3,30±0,90	-36,3	2,50±0,76	-51,7	2,20±0,58	-57,5
			p>0,05		p<0,05		p<0,01	

Загальне ж зниження потреби в нітрогліцерині склало 37,2% через 2 тижні лікування (з 4,92±0,54 до 3,09±0,54 таблетки), через 4 тижні – 44,9% (з 4,92±0,54 до 2,71±0,52 таблетки) і через 12 тижнів – 63,4% (з 4,92±0,54 до 1,80±0,37 таблетки). У контрольній групі потреба в таблетках знизилась через 2 тижні з 5,4±0,35 до 3,86±0,36 (на 29,4%), через 4 тижні – до 1,8±0,37 (на 67,1%) і через 12 тижнів – до 1,6±0,4 (на 70,8%).

Зміни показників кардіогемодинаміки свідчили про зростання скоротливої здатності міокарда, зниження периферичного опору судин та економізації обмінних процесів у міокарді. Так, зокрема, відзначалась достовірна зміна рівнів загального периферичного опору судин (ЗПОС) – зниження на 23,3% і 21,3% відповідно через 4 і 12 тижнів лікування. Разом з тим, Тіотріазолін помітно знижував АТ сист. і АТ сер. через 4 тижні нижче контрольного рівня. У контролі ці показники змінювались не суттєво.

**Висновки**

У ході дослідження наочно продемонстровано, що Тіотріазолін має виражену гіпохолестеринемічну,

гіпотригліцеридемічну, гіпо-β-ліпопротеїдемічну, а також антиоксидантну дію. Позитивна дія препарату проявляється значним покращенням центральної та периферичної геодинаміки: зростанням скоротливої здатності міокарда, зниженням периферичного опору, економізацією обмінних процесів у міокарді, прискоренням зниження ЕКТГ – показників ішемії. Після курсу терапії виявлено суттєве покращення загального стану хворих, зниження тривалості, частоти й інтенсивності ангінозного болю.

Гіполіпідемічний ефект проявляється і зберігається протягом усього курсу лікування. Препарат добре переноситься й сумісний з базисними препаратами терапії ІХС. Тільки у 1 хворого (3%) відзначено алергічну реакцію у вигляді кропивниці, що після відміни препарату зникла. Застосування Тіотріазоліну в якості антиатеросклеротичного препарату має широкі перспективи в кардіології. Тіотріазолін слід розглядати як засіб патогенетичної терапії атеросклерозу.

**Література**

1. Андреев Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41–46.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко – М.: Медицина, 1989. – С. 130–131.
3. Коган В.С. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В.С. Коган – М.: Медицина, 1986. – 287 с.

4. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников – Мн.: Беларусь, 1982. – С. 206–208, 223–224, 241–242.
5. Рябыкина Г.В. Сопоставление данных электропографической (35 отведений) и патологоанатомической диагностики по определению размеров некротической и перинфарктной зон / Г. В. Рябыкина, И. Е. Галахов // Кардиология. – 1978. – № 6. – С. 95–99.

**Відомості про авторів:**

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.  
Різняк Я. Ю., магістрант каф. внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ.

Білай С.І., лікар-уролог урологічного відділення запорізької центральної районної лікарні.

Демченко В.О., к. фарм. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Красько М.П., к. мед. н., доцент каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ.

Райкова Т.С., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Пругло С.С., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Величко Н.В., зав. госпітальним відділенням КУ «2 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

Мізіна О.А., лікар-терапевт госпітального відділення КУ «2 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

Резніченко Ю.Г., д. мед. н., професор каф. госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Білай Іван Михайлович. 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 38, каф. клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ. Тел.: (061) 236 22 94.