

В.В. Резван*, И.С. Васильева, Н.В. Стрижова, Д.Л. ВиноградовГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, Москва, Россия

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИБИКОРА (ТАУРИНА) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

V.V. Rezvan*, I.S. Vasilyeva, N.V. Strizhova, D.L. VinogradovFirst Moscow State Medical University na I.M. Sechenov, Department of Hospital Therapy № 2 Medical Faculty,
Moscow, Russia

PROSPECTS DOMESTIC DRUGS DIBIKOR (TAURINE) IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION, AND STABLE ANGINA

Резюме

Выполнена оценка клинической эффективности таурина в лечении постинфарктного кардиосклероза (ПИК). Обследовано 57 больных (средний возраст 60,2±14,3 года) с признаками ПИК и стенокардии напряжения. При включении в стандартную терапию таурина показано статистически значимое улучшение (по сравнению с плацебо) показателей субъективного статуса больных, нормализация эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса) и лабораторных параметров (снижение концентрации общего холестерина крови, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности). Выявленные изменения клинических и инструментальных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина. Рекомендовано добавлять таурин в суточной дозе 750 мг к стандартной терапии больным с постинфарктным кардиосклерозом с целью потенцирования ее эффекта путем улучшения метаболических процессов в миокарде.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, таурин, липидный профиль, эхокардиография

Abstract

It was performed the evaluation of the clinical efficacy of taurine in the treatment of postinfarction cardiosclerosis (PIC). 57 patients (mean age 60,2 ± 14,3 years) with evidence of PIC and angina. When incorporated into standard therapy taurine showed a statistically significant improvement (compared to placebo) subjective performance status patients, normalize echocardiographic indices (increase of the ejection fraction) and laboratory parameters (reducing the concentration of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein). The changes revealed clinical and instrumental parameters are stored for 3 months after receiving taurine. It is recommended to add taurine in a daily dose of 750 mg to standard therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis with a view to its potentiating effect by improving the metabolic processes in the myocardium.

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, taurine, lipid profile, echocardiography

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-47-52

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объём, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объём, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛС — лекарственные средства, МЖП — межжелудочковая перегородка, МЕТ — метаболические эквиваленты, ПИК — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СН — стенокардия напряжения, УО — ударный объём, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФУ — фракция укорочения, ЭХО-КГ — эхокардиография

*Контакты. E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru. Телефон: (916) 581-85-57

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной сердечно-сосудистой смертности населения. Несмотря на современные достижения в лечении, заболеваемость ИБС прогрессивно растет, соответственно, увеличивается и количество больных с осложненным течением заболевания, из них важнейшую категорию составляют больные с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), которые имеют худший прогноз и наибольшее количество госпитализаций. Проблема постинфарктного кардиосклероза (ПИК) является сегодня высокоактуальной [1, 2, 6].

Поиск лекарственных средств (ЛС), способствующих улучшению метаболических процессов в миокарде после перенесенного ИМ является перспективным направлением фармакотерапии стенокардии напряжения (СН) и ПИК. Одним из таких препаратов является таурин, который выпускается в виде таблеток «Дибикор» в двух дозировках, содержащих 250 и 500 мг таурина. Спектр действия таурина обусловлен его метаболической природой и регулирующим воздействием этого соединения на функциональное состояние органов и систем организма, а также различные виды обмена веществ [12, 13, 17]. Большое число сообщений свидетельствует о перспективе применения этого ЛС в профилактике лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний [7, 9, 11], однако, сообщения о возможности его применения у больных ПИК не систематизированы, не выработаны единые взгляды на целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов.

Цель исследования — оценка клинической эффективности таурина в лечении постинфарктного кардиосклероза.

Материалы и методы

Обследовано 57 больных — 36 мужчин и 21 женщина — в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $60,2 \pm 14,3$ года) с признаками ПИК и СН II и III функционального класса (ФК), которые были включены в двойное, слепое, плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Было получено одобрение Этического комитета (ЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова), все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие.

Для включения пациента в исследование диагноз основного заболевания устанавливался на основании анамнеза, жалоб, клинических симптомов, инструментальных данных. Критериями невключения в исследование были: нарушения ритма и проводимости сердца (фибрилляция предсердий, эпизоды желудоч-

ковой тахикардии, атриовентрикулярная блокада II-III степени, полная блокада ножек пучка Гиса), реваскуляризация миокарда, беременность, диабет.

Пациенты были распределены в две группы методом блочной рандомизации: основную группу составили 28 пациентов, которым к стандартной терапии добавляли таурин (Дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут); группу сравнения — 29 пациентов, которые получали стандартную терапию и плацебо.

Всем больным проводили терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения ИБС и ХСН включающую: ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты альдостерона, антиагреганты (кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты), статины (аторвастатин) [1]. При неадекватности гипотензивного эффекта для достижения целевого уровня АД добавлялись тиазидные или петлевые диуретики. Терапию не меняли на протяжении всего периода наблюдения.

До начала исследования, через 3 месяца (после окончания фармакотерапии) и через 6 месяцев от начала исследования, выполняли оценку клинического состояния пациентов, включавшую в себя осмотр, динамику лабораторных показателей, качества жизни по опроснику, динамику показателей эхокардиографии (ЭХО-КГ), тестов с физической нагрузкой.

В рамках исследования учитывали жалобы пациентов на утомляемость, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку и боль в сердце. Для каждой жалобы пациент выставлял оценку по пятибалльной шкале от 0 (не беспокоит) до 5 (сильно беспокоит). Оценивали также динамику биохимических показателей: концентраций уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП.

При проведении эхокардиографии оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ), размеры задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО). Фракцию выброса левого желудочка оценивали в динамике.

Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса (на аппарате «МТМ-1500», Schiller, Швейцария). По итогам теста оценивали количество метаболических эквивалентов (МЕТ) для каждого пациента.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена при помощи компьютерной про-

граммы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех количественных параметров вычисляли средние значения и стандартные ошибки средних. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. При оценке статистической значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, при сравнении показателей одной группы на разных этапах наблюдения — критерий Уилкоксона. Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных рассчитывали показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение показателей пациентов основной и контрольной группы до начала лечения показало, что значения показателей, характеризующих клинические проявления заболевания, данные инструментальных исследований и лабораторные показатели были сопоставимы, значимых межгрупповых отличий выявлено не было (табл. 1)

После проведенного лечения у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза — с $1,53 \pm 0,22$ до $0,83 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$). Выявленные отличия сохранились и через 3 месяца после окончания лечения, когда значение данного показателя составило $0,92 \pm 0,12$ ($p < 0,01$) (рис. 1). В группе сравнения утомляемость также реже отмечалась пациентами, но лишь на 11,6% (средний балл до начала исследования $1,47 \pm 0,17$; спустя 3 месяца — $1,30 \pm 0,15$ балла) ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев после начала исследования средний балл выраженности жалоб на утомляемость в группе сравнения еще несколько понизился (до $1,18 \pm 0,08$ балла), однако значимого уровня различия относительно исходных данных так и не достиг ($p > 0,05$). При сравнении степени выраженности жалоб на утомляемость после лечения между основной группой и группой сравнения было выявлено, что выраженность жалоб на утомляемость в группе пациентов, принимавших таурин, была достоверно ниже ($p < 0,05$) — $0,92 \pm 0,07$ балла, чем в группе сравнения — $1,18 \pm 0,08$ балла.

Также у обследуемых больных снизилась интенсивность жалоб на сердцебиение, в большей степени у пациентов, принимавших таурин. Пациенты основной группы через 3 месяца после начала лечения перестали жаловаться на перебои в работе сердца. В то же время выраженность жалоб на перебои в работе сердца в группе пациентов, принимавших плацебо, остался после первых 3 месяцев с начала исследования прежним.

Дибикор®

таурин

регулятор
здоровья



н о р м а

снижает количество

● **желудочковых экстрасистол**

повышает сократимость

● **миокарда**

● **улучшает качество жизни**



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

**Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК
«Кардиоваскулярная профилактика»**

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

Таблица 1. Выраженность жалоб по 5-балльной шкале, $M \pm m$ ($n=57$)

Показатели,	Группа сравнения (n=29)	Основная группа (n=28)
Жалобы на утомляемость, баллы	1,47±0,17	1,53±0,22
Жалобы на сердцебиение, баллы	0,51±0,10	0,48±0,07
Жалобы на одышку, баллы	1,17±0,14	1,10±0,12
Результаты тредмил-теста, МЕТ	7,47±0,33	7,03±0,45
Концентрация холестерина, ммоль/л	6,08±0,34	5,56±0,21
Концентрация триглицеридов, ммоль/л	1,50±0,04	1,49±0,04
Концентрация глюкозы, ммоль/л	5,38±0,16	5,37±0,22

У обследуемых больных обеих групп снизилась также выраженность одышки, боли в области сердца, при этом после окончания лечения пациенты, принимавшие таурин, жаловались на боль в сердце значительно меньше ($p<0,05$). Эта тенденция сохранилась и через 3 месяца после окончания лечения (через 6 месяцев после начала исследования).

Динамика эхокардиографических показателей. Сравнение эхокардиографических параметров после окончания лечения в группах обследуемых больных показало наличие значимых отличий по показателям КСР ЛЖ и ФВ (табл.2).

При этом уровень КСР ЛЖ в группе сравнения составил $34,7 \pm 1,9$ мм, в основной группе значение дан-

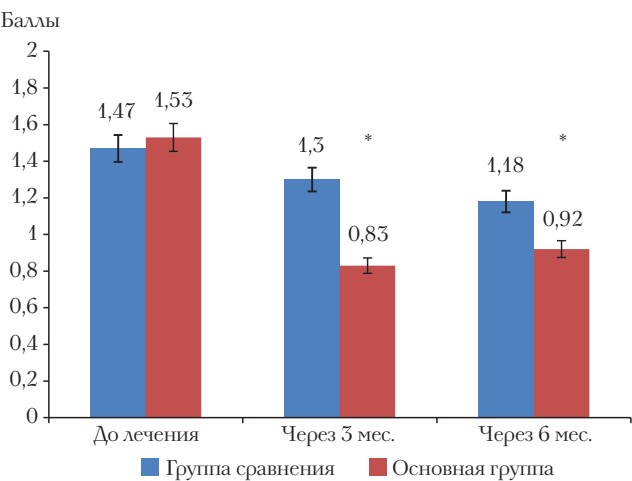


Рисунок 1. Динамика жалоб на утомляемость у больных ПИК;
* – различия достоверны (при $p<0,05$) относительно группы сравнения

Таблица 2. Сравнение параметров эхокардиографии обследуемых больных после окончания лечения $M \pm m$

Параметры	Группа сравнения (n=29)	Основная группа (n=28)	p
КСР ЛЖ, мм	34,7±1,9	37,3±1,6	0,0322*
КДР ЛЖ, мм	51,7±2,4	52,7±2,2	0,0931
ФВ, %	53,6±2,1	59,2±2,8	0,0112*
ОТС	0,49±0,03	0,51±0,04	0,145
УО, %	81,6±2,6	82,2±3,2	0,234

Примечание: * — различия достоверны при ($p<0,05$) по критерию Манна-Уитни

ного показателя было достоверно ($p<0,05$) выше — $37,3 \pm 1,6$ мм. Также было установлено, что у больных, принимавших таурин, увеличилось значение показателя ФВ до $59,2 \pm 2,8\%$, что было значимо ($p<0,05$) выше, чем в группе сравнения — $53,6 \pm 2,1\%$.

Анализ показателей липидного профиля показал, что в группе пациентов, принимавших таурин ($n=28$), после лечения наблюдалось некоторое снижение концентрации общего холестерина крови — с $5,45 \pm 0,15$ до лечения до $5,32 \pm 0,17$ ммоль/л после окончания лечения, тогда как в группе сравнения ($n=29$) уровень холестерина в эти сроки составил соответственно $5,58 \pm 0,21$ и $5,72 \pm 0,15$ ммоль/л. Значение данного показателя через 3 месяца после начала исследования было значимо ниже ($p<0,05$) у пациентов основной группы, чем в группе сравнения (рис.2).

Выявленные различия сохранились и через 6 месяцев от начала исследования — значение этого показателя у больных основной группы было на уровне $5,23 \pm 0,17$ и было значимо меньше ($p<0,05$), чем в группе сравнения — $5,63 \pm 0,10$ ммоль/л.

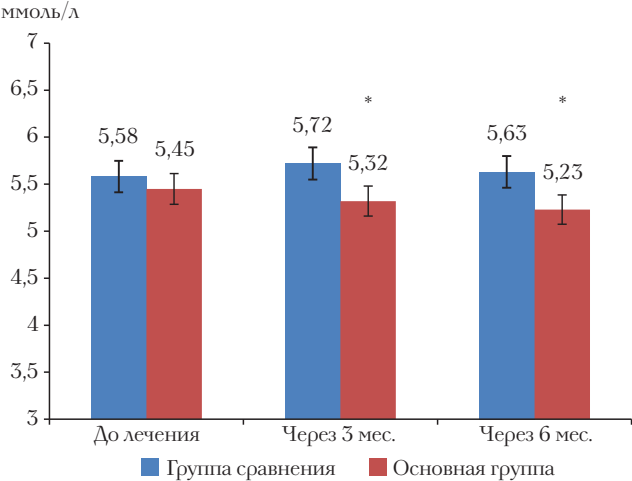


Рисунок 2. Динамика концентрации общего холестерина крови;
* – различия достоверны (при $p<0,05$) относительно группы сравнения

У больных основной группы также была выявлена тенденция к снижению после лечения показателей концентрации триглицеридов, содержания ЛПНП. Значения этих показателей после окончания лечения были значимо ниже у пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

По итогам 3 месяцев лечения у обследуемых больных не было выявлено значимых изменений концентрации глюкозы в крови, значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было. Сходные соотношения концентраций глюкозы были отмечены и спустя 6 месяцев от начала исследования.

Оценка динамики толерантности к физической нагрузке показала повышение уровня толерантности, которое было сходным в обеих группах ($p > 0,05$). Так, в основной группе данный показатель вырос спустя 3 месяца с момента начала лечения с $7,03 \pm 0,65$ до $7,54 \pm 0,90$ МЕТ (на 6,76%), а в группе сравнения с $7,47 \pm 0,45$ до $7,99 \pm 0,38$ МЕТ (на 6,51%). Через 6 месяцев от начала исследования в основной группе сравнения уровень этого параметра оставил $7,95 \pm 2,71$ МЕТ, при этом была отмечена тенденция к превышению соответствующего уровня в группе сравнения — $7,44 \pm 2,79$ МЕТ, хотя значимых различий при этом выявлено не было.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность таурина в лечении больных постинфарктным кардиосклерозом, что подтверждалось значимым улучшением их субъективного статуса — снижением утомляемости, интенсивности жалоб на сердцебиение, уменьшением выраженности одышки и выраженности болей в области сердца. На фоне проводимой терапии с добавлением таурина отмечена также тенденция к повышению уровня толерантности к физическим нагрузкам у данной категории больных.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, к настоящему времени установлено участие таурина в целом ряде физиологических процессов, в частности, показано его влияние на сократительную активность сердечной мышцы [14, 15], обмен липидов в печени [12], импульсную активность нейронов разных зон головного мозга [16]. Известно, что фармакологические концентрации таурина противодействуют патологическим процессам, которые наблюдаются в комбинации окисленных липидов и гипергликемии [10, 13]. В исследовании Гордеева И.Г. и др. (2012) показано, что применение таурина у пациентов с ХСН II ФК NYHA на фоне постинфарктного кардиосклероза приводит к достоверному уменьшению dQT в сравнении с пациентами контрольной группы и оказывает положительное

воздействие на динамику данного показателя у пациентов с ХСН III ФК NYHA, получавших стандартную терапию [2].

В рамках нашего исследования установлено, что применение таурина в комплексе со стандартной терапией пациентов с ПИК способствует нормализации эхокардиографических показателей, что проявляется увеличением фракции выброса. Выявлены также изменения ряда показателей липидного профиля больных с постинфарктным кардиосклерозом. Показано, что отмеченные сдвиги клинических, инструментальных и лабораторных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина.

Brons C. et al. (2008) в своем исследовании подтвердили роль таурина в стимуляции секреции инсулина и повышении чувствительности инсулиновых рецепторов. Показано, что гипогликемическое действие таурина связано с его способностью обратимо и специфически связываться с рецепторами инсулина [8].

Отечественными исследователями было показано, что включение таурина в комплексную терапию больных с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом приводит к достоверному снижению уровней базальной гликемии, HbA1c и индекса инсулинорезистентности НОМА. У ряда больных применение Дибикора позволяет снизить дозу пероральных сахароснижающих препаратов [3, 5]. Мараховский Ю.Х. (2009) полагает, что благоприятный эффект таурина в отношении уменьшения степени атерогенеза в основном определяется его связыванием с желчными кислотами, в свою очередь известно, что таурооконъюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием, повышают текучесть желчи и предупреждают холестаз [4].

Полученные нами результаты согласуются с вышеприведенными данными других авторов и свидетельствуют, что таурин в суточной дозе 750 мг целесообразно добавлять к стандартной терапии больным с постинфарктным кардиосклерозом с целью потенцирования ее эффекта путем улучшения метаболических процессов в миокарде.

Выводы

1. Клиническая эффективность таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом при ежедневном приеме 750 мг в течение 3 месяцев подтверждается статистически значимым улучшением по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса — уменьшением утомляемости, снижением интенсивности жалоб на сердцебиение, уменьшением выраженности одышки, выраженности болей в области сердца.

2. Добавление к терапии таурина способствует нормализации эхокардиографических показателей (увеличением фракции выброса) и лабораторных параметров (снижение концентрации общего холестерина крови, триглицеридов, ЛПНП) больных с постинфарктным кардиосклерозом

3. На фоне терапии с добавлением таурина имеет место некоторое повышение толерантности к физическим нагрузкам у данной категории больных.

4. Выявленные изменения клинических и инструментальных показателей сохраняются в течение 3 месяцев после окончания приема таурина.

P

Список литературы:

1. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии 2009. М., 2009; 37 с.
2. Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(1): 65-70.
3. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. Рос. кардиол. журн. 2009; 2: 44-48.
4. Мараховский Ю.Х. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике. III междунар. науч.-практ. конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология». Минск, 2009: 241-242.
5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2007; 1: 30-31.
6. Федуглаев Ю.Н., Казанцев А.П., Щелкунова И.Г. и др. Дистанционная методика оценки результатов суточного мониторинга ЭКГ в выявлении преходящей ишемии миокарда.

- Организационные и прогностические аспекты. Мед. вестн. МВД. 2007; 3: 25-27.
7. Abebe W., Mozaffari S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. Am. J. Cardiovasc. Dis. 2011; 1(3): 293-311.
 8. Brons C.C., Spohr H., Storgaard J., Vaag D. Effect of taurine treatment on insulin secretion and action, and on serum lipid levels in overweight men with a genetic predisposition for type II diabetes mellitus. European Journal of Clinical Nutrition. 2004; 58(9): 1239-1247.
 9. Bulley S., Shen W. Reciprocal regulation between taurine and glutamate response via Ca²⁺-dependent pathways in retinal third-order neurons. J. Biomed. Sci. 2010; 17(1): 5-10.
 10. Casey R.G., Joyce C.G., Hayes D. Taurine attenuates acute hyperglycemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction. J. Vasc. Res. 2007; 44: 31-39.
 11. Chapman R.A., Suleiman M.S., Earm Y.E. Taurine and the heart. Cardiovasc. Res. 1993; 27: 358-363.
 12. Choi M.J., Kim J.H., Chang K.J. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and liver lipid concentrations and free amino acid concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. Adv. Exp. Med. Biol. 2006; 583: 235-242.
 13. Das J., Vasan V., Sil P. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012; 258: 296-308.
 14. Liao X.B., Zhou X.M., Li J.M. et al. Taurine transporter is expressed in vascular smooth muscle cells. Amino Acids. 2007; 33(4): 639-643.
 15. Liu Y., Niu L., Zhang W. et al. Effects of taurine on contractions of the porcine coronary artery. Pharmacol. Rep. 2009; 61(4): 681-689.
 16. Ochoa-de la Paz L.D., Martinez-Davila I.A., Miledi R. et al. Modulation of human GAB-A_ρ 1 receptors by taurine. Neurosci. Res. 2008; 61(3): 302-308.
 17. Wookey P.J., Zulli A., Buxton B.F., Hare D.L. Calcitonin receptor immunoreactivity associated with specific cell types in diseased radial and internal mammary arteries. Histopathology. 2008; 52: 605-612.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

8–10 ноября 2016 г. в здании Конгресс-парка гостиницы «Украина» (Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1) состоится II Московский Городской Съезд педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход». В рамках Съезда 17 ноября 2015 года пройдет конкурс молодых педиатров.

Для участия в конкурсе необходимо:

- зарегистрироваться в качестве участника Съезда на сайте www.pediatr-mos.ru;
- оформить работу в соответствии с требованиями и внести в форму добавления тезисов в «Личном кабинете» на сайте до 19 сентября 2016 года;
- при добавлении работы выбрать категорию «Конкурс молодых педиатров».

Все поданные на конкурс работы будут рассмотрены авторитетным жюри.

По результатам рассмотрения будут отобраны работы для финального тура, который пройдет 10 ноября 2016 года.