

## ЭФФЕКТ ТИОТРИАЗОЛИНА И СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*-НЕГАТИВНЫХ ГАСТРОПАТИЯХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. Н. БОЙКО

*Харьковская городская клиническая больница № 27*

Изучены особенности изменений состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) у пациентов в возрасте 44–64 лет с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) под влиянием антиоксидантной терапии. Показано, что использование в схеме лечения больных *hp*-негативной гастропатией с артериальной гипертензией и ХСН и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений антиоксиданта тиотриазолина способствовало статистически значимому улучшению клинического состояния и эндоскопического статуса больных, а также оказывало более значимое позитивное влияние на состояние систолической и диастолической функций ЛЖ сердца при достоверных отличиях этих показателей по сравнению с эффектами терапии без применения тиотриазолина.

*Ключевые слова: гастропатии, слизистая оболочка желудка, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, тиотриазолин.*

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС) продолжительное время рассматривалось с позиций улучшения кардиогемодинамики. Известно, что патогенетически обусловленное действие традиционных лечебных средств направлено на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода в кардиомиоцит. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически они не защищают клетку миокарда от ишемических изменений [1, 2].

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) вследствие хронической гипоксии в клетках происходит аутокаталитическое накопление свободных радикалов за счет активации оксигеназ и разобщения окислительного фосфорилирования [3].

Поэтому в последнее время в медицинскую практику внедряются средства, устраняющие нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. И на сегодняшний день метаболическая терапия полноправно занимает ведущее место в международных рекомендациях [4, 5].

Было показано, что глюкозо-инсулино-калиевая смесь, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами и значительно активизирует окисление глюкозы. Вот почему эффектом метаболической терапии является улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии [6–8].

Арсенал медикаментозных средств с признанным метаболическим действием из года в год

пополняется. Широко применяются препараты с метаболическим действием, среди которых признаны триметазидин, ранолазин, L-карнитин, милдронат, мексикор, кверцетин, карбонат и др. Тиотриазолин — отечественный препарат, который является классическим антиоксидантом. Он влияет на энергетические процессы, уменьшает потребность миокарда в кислороде, стабилизирует мембрану, имеет анаболическую способность, эффективно устраняет дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов, предотвращает быстрое истощение энергетических ресурсов клеток и переход их метаболизма на энергетически менее выгодный анаэробный путь окисления глюкозы.

Уникальное сочетание антиоксидантных, противовоспалительных, гемостазирующих и позитивных эндотелиальных эффектов в тиотриазолине позволило широко использовать его врачами различных специальностей [9]. Однако влияние медикаментозной терапии больных с ХСН на состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) и факторы, участвующие в механизмах повреждения СОЖ, остаются мало изученными.

Целью исследования были оптимизация состояния СОЖ, факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных механизмов у больных при *Helicobacter pylori*-негативных (*hp*-негативных) гастропатиях с ХСН и улучшение прогноза под влиянием комбинированной терапии с использованием тиотриазолина.

Обследовано 105 больных *hp*-негативными гастропатиями с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) и ХСН II и III функциональных классов в возрасте 44–64 лет. Неоднородность

обследованных больных hr-негативными гастропатиями по степени риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) явилась поводом для выделения группы из 40 пациентов (38,1%), которые имели умеренную степень риска, у других больных отмечена высокая степень риска. Клинические проявления ХСН оценивали по степени выраженности одышки, стенокардии, показателям гемодинамики — частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолическому и диастолическому артериальному давлению (САД и ДАД), Эхо-КГ показателям (на ультразвуковой системе «Радмір», Украина, и «Philips HD11XE», США, по стандартной методике). Исследовалась слизистая желудка фиброгастроскопом «Согometrics» (США). Одновременно проводили биохимические исследования. Больные ХСН II–III функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (США) — с умеренным риском ССО) получали ИАПФ (периндоприл) в суточной дозе 5–10 мг однократно вечером, бета-адреноблокатор бисопролол 2,5–5 мг в сут однократно утром и антагонист кальция амлодипин в суточной дозе 5–10 мг в 1–2 приема; кардиомагил в дозе 75 мг АСК в сут однократно и 10 мг аторвастатина 1 раз в сут. Группа была поделена на две подгруппы: больные одной из них ( $n = 20$ ) получали базисное лечение, а второй ( $n = 20$ ) — дополнительно получали титотриазолин в таблетках в дозе 300 мг в сут в 3 приема в течение 8 нед. В качестве контрольной использовалась группа условно здоровых лиц ( $n = 20$ ).

У больных группы вмешательства медианы показателей структурно-функционального состояния сердца достоверно отличались от медиан аналогичных показателей группы контроля ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о наличии у подавляющего большинства больных концентрической гипертрофии ЛЖ сердца с достоверным увеличением толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ до 13 мм, индекса массы миокарда до 106 г/м<sup>2</sup>. Анализ показателей диастолической функции сердца свидетельствовал о наличии двух подгрупп больных с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ — типом нарушения релаксации и типом псевдонормализации. В группах, отличающихся типом диастолической дисфункции, отдельно анализ не проводился ввиду отсутствия данной задачи в программе исследования.

Исходно в группе пациентов с умеренным риском ССО, не получавших в схеме лечения титотриазолин, дискомфорт и боли в эпигастральной области наблюдались у 12 (60%) больных, на тошноту жаловались 12 (60%) пациентов, эрозивные изменения СОЖ были выявлены у 1 (5%), макроскопические признаки воспаления СОЖ 1-й стадии имели место у 10 (50%) больных, 2-й стадии — у 1 (5%) больного. Незначительные очаговые атрофические изменения СОЖ имели место у 6 (30%) больных, умеренно выраженные — у 4 (20%) и выраженные — у 10 (50%) больных.

Очаги гиперплазии СОЖ выявлялись у 10 (50%) больных, незначительно выраженное усиление слизистого рисунка (УСР) подслизистого слоя желудка — у 5 (25%) больных, умеренное — у 6 (30%) больных, выраженное — у 9 (45%). Исходные медианы изучаемых показателей достоверно отличались от контроля ( $p < 0,05$ ) за исключением величины фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Медианы САД, ДАД, дистанции 6-минутного теста ходьбы (6-МТХ), ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у больных этой группы составляли 168,0 мм рт. ст., 103,5 мм рт. ст., 225,5 м, 71,7% и 22 мм рт. ст. соответственно при значении медиан указанных показателей в контрольной группе 120 мм рт. ст., 70 мм рт. ст., 599 м, 65,6% и 15 мм рт. ст. соответственно.

Через 8 нед лечения без использования титотриазолина дискомфорт и боли в эпигастральной области наблюдались у 8 (40%) больных, жаловались на тошноту 10 (50%) больных, эрозивные изменения СОЖ сохранялись у одного больного (5%), макроскопические признаки воспаления 1-й стадии имели место у 9 (45%) больных, 2-й стадии — не выявлялись. Медианы показателей центральной гемодинамики после лечения достоверно изменялись: снизились медианы САД, ДАД, СДЛА ( $p < 0,05$ ), увеличилась ФВ ЛЖ и дистанция 6-МТХ ( $p < 0,05$ ). Медианы САД, ДАД и СДЛА после лечения у больных этой группы составили 136,0 мм рт. ст., 81,0 мм рт. ст. и 20,5 мм рт. ст. соответственно. Медиана дистанции 6-МТХ составила 236,5 м, ФВ ЛЖ — 75,2%.

Динамика медиан показателей клинико-гемодинамического и эндоскопического состояния при лечении больных ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО без использования титотриазолина представлена в табл. 1.

Результаты исследования показали, что патогенетическая терапия больных hr-негативной гастропатией с АГ и ХСН и умеренным риском ССО без использования титотриазолина в течение 8 нед приводила к улучшениям показателей центральной гемодинамики с достижением целевых цифр АД, улучшению функционального состояния ЛЖ сердца и незначительно и недостоверно позитивно влияла на клинико-эндоскопическую картину, не оказывая влияния на эрозивные изменения СОЖ.

Исходно у больных с умеренным риском ССО, получавших в схеме лечения титотриазолин, дискомфорт и боли в эпигастральной области наблюдались у 13 (65%) пациентов, на тошноту жаловались 12 (60%), эрозивные изменения СОЖ были выявлены у 4 (20%), макроскопические признаки воспаления 1-й стадии имели место у 5 (25%), 2-й стадии — у 4 (20%) больных. Незначительные очаговые атрофические изменения СОЖ имели место у 3 (15%) больных, умеренно выраженные — у 6 (30%) и выраженные — у 11 (55%) больных. Очаги гиперплазии СОЖ обнаружались у 11 (55%) больных, незначительно выраженное

Таблица 1

**Динамика медиан показателей клинико-гемодинамического и эндоскопического состояния при лечении больных hr-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО без использования тиотриазолина, %**

Показатель	Группа больных с умеренным риском ССО, n = 20		Статистическая значимость отличий показателей до и после лечения (p)
	до лечения	после лечения	
Болевой синдром	60	40	0,13
Тошнота	60	50	0,28
Эрозии СОЖ	5	5	0,17
Воспаление СОЖ	55	45	0,11
1-й стадии	50	45	0,10
2-й стадии	5	—	—
САД, мм рт. ст.	168,0	136,0	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	103,5	81,0	< 0,01
6-МТХ, мин	225,5	236,5	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	71,7	75,2	< 0,01
СДЛА, мм рт. ст.	22	20,5	0,02

усиление сосудистого рисунка (УСР) подслизистого слоя желудка имело место у 2 (10%) больных, умеренное — у 8 (40%) больных, выраженное — у 10 (50%).

Характеристика исходных показателей клинико-эндоскопического статуса больных hr-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Медианы показателей клинико-эндоскопического статуса больных ХСН, hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО до лечения, %**

Показатель	Группа больных с умеренным риском ССО, n = 20
Болевой синдром	65,0
Тошнота	60,0
Атрофия СОЖ	100,0
незначительная	15,0
умеренная	30,0
выраженная	55,0
Гиперплазия СОЖ	55,0
УСР	100,0
незначительное	10,0
умеренное	40,0
выраженное	50,0
Эрозии СОЖ	20,0
Воспаление СОЖ	45,0
1-й стадии	25,0
2-й стадии	20,0

Исходные медианы изучаемых показателей достоверно отличались от контроля ( $p < 0,05$ ) за исключением величины ФВ ЛЖ. Медианы САД, ДАД, дистанции 6-МТХ, ФВ ЛЖ, СДЛА у больных этой группы составляли 168,0 мм рт. ст., 102,5 мм рт. ст., 198,5 м, 66,9% и 23 мм рт. ст. соответственно. Значения медиан указанных показателей в контрольной группе были 120 мм рт. ст., 70 мм рт. ст., 599 м, 65,6% и 15 мм рт. ст. соответственно (табл. 3).

После лечения с использованием тиотриазолина дискомфорт и боли в эпигастриальной области не наблюдались ни у одного больного, жалоб на тошноту ни один пациент не предъявлял, эрозивные изменения СОЖ не диагностировались, макроскопические признаки воспаления 1-й стадии имели место у 4 (20%) больных, 2-й стадии — не выявлялись.

Медианы показателей центральной гемодинамики претерпели достоверные изменения: снизились медианы САД, ДАД, СДЛА ( $p < 0,05$ ), увеличилась ФВ ЛЖ и дистанция 6-МТХ ( $p < 0,05$ ). Медианы САД, ДАД и СДЛА после лечения у больных этой группы составляли 134,5 мм рт. ст., 79,0 мм рт. ст. и 21 мм рт. ст. соответственно, медиана дистанции 6-МТХ — 222,0 м, ФВ — 72,7%. Один пациент со II ФК ХСН по данным 6-МТХ через 8 нед терапии перешел в I ФК ХСН.

Динамика медиан показателей клинического и эндоскопического состояния при лечении больных hr-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО с использованием тиотриазолина представлена в табл. 4.

Тиотриазолин улучшал функцию ЛЖ, что является важной детерминантой повышения качества жизни и улучшения ближайшего и отдаленного прогноза. Это проявлялось статистически значимым улучшением показателей центральной

Таблица 3

**Показатели центральной гемодинамики и теста 6-минутной ходьбы у больных hr-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО до лечения**

Показатель	Контрольная группа, n = 20	Группа больных с умеренным риском ССО, n = 20
САД, мм рт. ст.	120,0	168,0
ДАД, мм рт. ст.	70,0	102,5
6-МТХ, мин	599,5	198,5
ФВ ЛЖ, %	65,6	66,9*
СДЛА, мм рт. ст.	16,0	23,0

\*  $p = 0,13$ , в остальных случаях  $p < 0,01$ .

Таблица 4

**Динамика медиан показателей клинико-гемодинамического и эндоскопического состояния при лечении больных hr-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО с использованием тиотриазолина, %**

Показатель	Группа больных с умеренным риском ССО, n = 20		Статистическая значимость отличий показателей до и после лечения (p)
	до лечения	после лечения	
Болевой синдром	65	—	—
Тошнота	60	—	—
Эрозии СОЖ	20	—	—
Воспаление СОЖ	45	20	0,10
1-й стадии	25	20	0,09
2-й стадии	20	—	—
САД, мм рт. ст.	168,0	134,5	< 0,01
ДАД, мм рт. ст.	102,5	79,0	< 0,01
6-МТХ, мин	198,5	222	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	66,9	72,69	< 0,01
СДЛА, мм рт. ст.	23	21	0,02

www.imj.kh.ua

гемодинамики, функционального состояния ЛЖ сердца с уменьшением как систолического, так и диастолического размера ЛЖ, увеличением ФВ. Регресс симптомов ремоделирования, гипертрофии ЛЖ и ХСН сопровождался высоким антигипертензивным и антиишемическим эффектом, что согласуется с данными других исследователей [4].

Патогенетическая терапия больных hr-негативной гастропатией с АГ и ХСН и умеренным риском ССО с использованием тиотриазолина в течение 8 нед приводила к полному исчезновению жалоб на дискомфорт и боли в подложечной области и эрозивных изменений СОЖ, а также достоверному снижению макроскопических воспалительных изменений СОЖ.

При сравнительном анализе степени динамики изучаемых параметров у больных, получавших и не получавших тиотриазолин, были выявлены статистически значимые различия (табл. 5).

Анализ динамики лабораторных данных не выявил отрицательного влияния препаратов в обеих исследуемых группах на показатели общего

анализа крови и мочи. Достоверно не изменялись уровни аминотрансфераз и показатели липидного спектра крови, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на состояние печени и почек.

Таким образом, использование в схеме лечения больных hr-негативной гастропатией с АГ и ХСН и умеренным риском ССО антиоксиданта тиотриазолина способствовало статистически значимому улучшению клинического состояния и эндоскопического статуса больных при достоверных отличиях динамики клинико-эндоскопических показателей от их динамики при лечении без использования тиотриазолина. Использование тиотриазолина одновременно оказывало более значимое позитивное влияние на состояние систолической и диастолической функций ЛЖ сердца в виде достоверно более выраженного увеличения ФВ ЛЖ и снижения СДЛА, а также на толерантность к физической нагрузке с более выраженным увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы по сравнению с эффектами терапии без использования тиотриазолина.

Таблица 5

**Степень динамики медиан показателей клинико-эндоскопического статуса у больных hp-негативной гастропатией с ХСН и умеренным риском ССО, %**

Показатель	Динамика у больных, получавших титотриазолин, n = 20	Динамика у больных, не получавших титотриазолин, n = 20	Статистическая значимость различий динамики (p)
Болевой синдром	100,0	33,3	< 0,01
Тошнота	100,0	16,7	< 0,01
Эрозии СОЖ	100	—	—
Воспаление СОЖ	55,6	18,2	< 0,01
1-й стадии	20	10	< 0,01
2-й стадии	100	100	0,20
САД, мм рт. ст.	-19,9	-19,05	0,20
ДАД, мм рт. ст.	-22,9	-21,7	0,17
6-МТХ, мин	11,8	4,9	0,03
ФВ ЛЖ, %	8,7	4,9	< 0,01
СДЛА, мм рт. ст.	-8,7	-6,8	0,02

Литература

1. Приходько В. Ю. Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Ліки*.— 2009.— № 4 (130).— С. 61–64.
2. Епинектов М. А. Влияние на миокард средств, моделирующих молекулы NO // *Фармация*.— 2005.— № 3.— С. 22–23.
3. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Белая, Н. Е. Артамонова, В. И. Калмыкова и др. // *Клин. мед.*— 2009.— № 5.— С. 21–24.
4. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности // *Укр. кард. журн.*— 2000.— № 4.— С. 86–92.
5. Бобров В. О., Кулешов С. К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії.— Полтава: Дивосвіт, 2004.— 240 с.
6. Титотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, И. А. Волошин, И. С. Чекман и др.— Запорожье, 2005.— 160 с.
7. 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.— Vol. 91.— P. 161–165.
8. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 634–6410.
9. 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 / P. F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak et al. // *Circ. Res.*— 2000.— Vol. 86.— P. 580–586.

www.imj.kh.ua

**ЕФЕКТ ТІОТРИАЗОЛІНУ І СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ПРИ HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНИХ ГАСТРОПАТІЯХ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ**

О. М. БОЙКО

Вивчено особливості змін стану слизової оболонки шлунку (СОШ) у пацієнтів віком 44–64 років із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) під впливом антиоксидантної терапії. Показано, що використання в схемі лікування хворих hp-негативною гастропатією з артеріальною гіпертензією і ХСН та помірним ризиком серцево-судинних ускладнень антиоксиданту титотриазоліну сприяло статистично значущому поліпшенню клінічного стану і ендоскопічного статусу хворих, а також більш значущо позитивно впливало на стан функцій систолічної і діастолічної функцій ЛШ серця при достовірних відмінностях порівняно з ефектами терапії без використання титотриазоліну.

Ключові слова: гастропатії, слизова оболонка шлунку, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, титотриазолін.

**THE EFFECT OF THIOTRIASOLINUM AND THE STATE OF GASTRIC MUCOSA  
AT HELICOBACTER PYLORI-NEGATIVE GASTROPATHY IN PATIENTS  
WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE**

A. N. BOYKO

The peculiarities of the changes in the state of gastric mucosa (GM) in patients aged 44–64 with chronic heart failure (CHF) in the result of antioxidant therapy were studied. It is shown that the use of antioxidant Thiotriasolinum in the protocol of complex treatment of the patients with Hp-negative gastropathy and CHF and a moderate risk of cardiovascular complications provided statistically significant improvement of the clinical state as well as influenced more positively the state of systolic and diastolic function of the left ventricle with significant difference of these indices when compared with the effect of the therapy without Thiotriasolinum administration.

*Key words: gastropathy, gastric mucosa, arterial hypertension, chronic heart failure, Thiotriasolinum.*

Поступила 15.06.2011