

ВАСИЛЬЕВА

Ирина Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ
НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ
КАРДИОСКЛЕРОЗОМ**

14.01.05 - Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доцент, доктор медицинских наук

Резван Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

Барт Борис Яковлевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, кафедра поликлинической терапии профессор кафедры;

Чернов Сергей Александрович - доктор медицинских наук, ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко" Минобороны России, главный терапевт

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 20__ года

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы В большинстве европейских стран заболеваемость стенокардией составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн населения [The Task Force, 2008]. Распространенность стабильной стенокардии напряжения примерно одинакова в странах Европы и в США и варьирует от 3 до 4% [ВНОК, 2009], частота ежегодной смертности данной категории пациентов составляет 1,2–2,4 % в год [Chung S.C., 2011; Frye R.L., 2009; Steg P.G., 2012], с ежегодным уровнем сердечной смерти 0,6–1,4% и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) между 0,6% в исследовании RITA-2 [Henderson R.A., 2003] и 2,7% по данным исследования COURAGE [Boden W.E., 2007].

Проблема постинфарктного кардиосклероза (ПИК) отражена во многих научных работах последнего времени. Основой этих исследований является изучение особенностей гемодинамики и состояния структурно-геометрического ремоделирования сердца, нейровегетативной регуляции, электрофизиологических признаков электрической нестабильности миокарда - нарушения сердечного ритма, дисперсии интервала QT, наличия поздних потенциалов желудочков. Ряд работ посвящен поиску эффективных и безопасных методов лечения и профилактики вышеописанных отклонений [Steg P.G., 2012]. Продолжается поиск методов улучшения продолжительности и качества жизни данной категории больных, в значительной мере направленный на оптимизацию метаболических процессов в миокарде [Чекман И.С. и др., 2009; Soukoulis V. et al., 2009].

Степень разработанности темы В последние годы метаболическая терапия стала важнейшей составляющей терапии ряда заболеваний внутренних органов. Одним из таких препаратов является таурин, способствующий снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов [Pennathur S., Heinecke J.W., 2007]. Установлено, что таурин влияет на антиоксидантную систему клетки, способствует удалению супероксидных радикалов [Takashi I. et al., 2012]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, этот препарат способствует снижению продукции ФНО- α , синтеза оксида азота в макрофагах и образования пероксинитрита. Продemonстрировано, что антиоксидантный эффект таурина может быть опосредован и его влиянием на выработку окислительных молекул при активации кальциевого

каскада, повреждающего нейрональные клетки, за счет предотвращения накопления Са в митохондриях [Wu H. et al., 2005]. Описан лечебный эффект этого вещества при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Liu Y. et al., 2009; Militante J.D. et al., 2000; Petrov G. et al., 2010; Schaffer S. et al., 2000], гликозидных интоксикациях [Чазов Е.И. и др., 1974], гиперхолестеринемии [Brons C.C. et al., 2008], эпилепсии [Li X. et al., 2010; Nishio H. et al., 2007], сахарном диабете [Шестакова М.В. и др., 2007], болезни Альцгеймера [Alder J.T. et al., 1995], при заболеваниях печени [Albrecht J., Zielińska M., 2002] и других заболеваниях. Широкий 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 [Wookey P. J., 2008]. Таким образом, большое количество сообщений свидетельствует о перспективе применения таурина в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Однако, сообщения о возможности применения этого лекарственного средства (ЛС) у больных постинфарктным кардиосклерозом не систематизированы, не выработаны единые взгляды на целесообразность включения таурина в комплекс лечебных мероприятий у данного контингента пациентов. В связи с этим актуальными представляются на сегодняшний день исследования по оценке клинической эффективности и безопасности применения этого препарата, его влияния на клинико-инструментальные и лабораторные характеристики ИБС, качество жизни этих больных, в том числе в отдаленном периоде после окончания приема таурина.

Цель исследования - изучение эффективности и безопасности таурина в лечении больных со стабильной стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние таурина на субъективную оценку самочувствия и показатели качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда.
2. Исследовать влияние терапии таурином на динамику инструментальных данных, характеризующих инотропную, хронотропную и батмотропную функцию миокарда.

3. Изучить изменения лабораторных показателей, относящихся к факторам риска сердечно-сосудистых осложнений, при использовании таурина в комплексной терапии.
4. Оценить безопасность применения таурина при добавлении его к базисной терапии.
5. Определить, способствует ли добавление таурина к базисной терапии повышению эффективности лечения у пациентов, которым не проводилась реваскуляризация миокарда.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование длительного приема таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом.

Представлены новые данные о влиянии предложенного варианта лечения данной категории пациентов на функциональные и лабораторные показатели больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Впервые получены данные о динамике показателей липидного профиля и гликемического статуса у больных постинфарктным кардиосклерозом при приеме таурина, указывающие на его потенцирующее влияние на базовую терапию, проявляющееся усилением гиполипидемического и гипогликемических эффектов.

Впервые продемонстрировано улучшение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов, принимающих таурин, отражающее снижение выраженности вегетативной дисфункции и повышение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

Выявлено положительное влияние предложенной схемы терапии больных постинфарктным кардиосклерозом на качество жизни данной категории больных. Впервые показано, что положительный эффект, наблюдаемый после проведения предложенного курса терапии, сохраняется и после прекращения приема таурина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе выполнения работы результаты позволяют расширить представления о механизмах действия таурина.

Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения пациентов со стенокардией напряжения на фоне постинфарктного кардиосклероза.

Результаты работы свидетельствуют о целесообразности добавления таурина к базовой терапии при стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Основные положения, выносимые на защиту:

Клиническая эффективность таурина у больных постинфарктным кардиосклерозом со стабильной стенокардией напряжения подтверждается достоверными улучшениями следующих показателей:

1. субъективного статуса (снижением утомляемости, жалоб на учащенное сердцебиение, выраженности одышки и частоты приступов стенокардии),
2. показателей качества жизни больных по шкалам Сиэтлского опросника (PL - ограничение физической активности, AS – стабильность стенокардии, AF - частота стенокардии и TS - удовлетворенность лечением),
3. эхокардиографических показателей (увеличение фракции выброса, снижение КСО ЛЖ),
4. батмотропной и хронотропной функций миокарда (уменьшением количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, нормализацией показателей variability сердечного ритма),
5. липидного профиля.

Личный вклад автора в получение результатов Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, лечении и ретроспективном анализе результатов лечения больных постинфарктным кардиосклерозом, включенных в исследование. Автор освоил методики, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Внедрение в практику Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, используются в научно-учебной и лечебно-диагностической работе в Госпитале для ветеранов войн № 3 г. Москвы и в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы.

Апробация работы Основные результаты исследования доложены и обсуждены на заседании кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета

ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 13 июня 2018 года, протокол № 9.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 –кардиология. Результаты выполненной работы соответствуют области исследования специальности: пункты 4, 6, 13 и 14 паспорта кардиологии.

Публикации По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, все в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 228 библиографических источников, в том числе 47 отечественных и 181 иностранную публикацию.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования В исследование было включено 95 больных с постинфарктным кардиосклерозом и со стенокардией напряжения II и III функционального класса (ФК), проходивших обследование и лечение в кардиологическом отделении 15 ГКБ им. О.М. Филатова г. Москвы и консультативно-диагностическом центре 15 ГКБ им. О.М. Филатова г. Москвы.

Проведено плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Для включения пациента в исследование диагноз основного заболевания, установленный на основании жалоб больных, анамнеза, клинических симптомов, был подтвержден инструментальными методами исследования: ЭКГ, результатами пробы с физической нагрузкой, данными холтеровского мониторирования и эхокардиографии.

В исследование были включены пациенты, отказавшиеся от реваскуляризирующих вмешательств по тем или иным причинам.

Критериями исключения из исследования были: нарушения ритма и проводимости сердца (мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада II-III

степени, устойчивая желудочковая тахикардия, полная блокада ножек пучка Гиса), хроническая сердечная недостаточность IIБ ст. и выше, беременность, кормление грудью, сахарный диабет.

После подписания информированного согласия пациенты были распределены случайным образом в две группы:

- основную группу составили 48 пациентов (29 мужчин и 19 женщин, средний возраст $65,8 \pm 7,2$ года), которым к стандартной терапии добавлен таурин (Дибикор, «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут);

- группу сравнения - 47 пациентов (30 мужчин и 17 женщин, средний возраст $63,6 \pm 6,9$ лет), которые получали стандартную терапию и плацебо. Продолжительность лечения составила 3 месяца.

Пациентов включали в исследование в стабильном состоянии, они получали унифицированную стандартную терапию, рекомендованную Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения ИБС и ХСН: ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты альдостерона, антиагреганты, аторвастатин 20 мг/сут. По показаниям назначали тиазидные либо петлевые диуретики [ЕОС Российские рекомендации ВНОК, 2010]. Терапию не меняли на протяжении лечения в течение 3 месяцев. Пациентам основной группы к стандартной терапии был добавлен таурин (Дибикор, «ПИК-ФАРМА» Россия, 750 мг/сут), а участники группы сравнения получали стандартную терапию и плацебо.

До начала исследования, после его окончания (через 3 мес) и спустя 3 мес (через 6 мес от начала исследования) выполняли общую оценку клинического состояния пациентов основной группы и группы сравнения, включавшую в себя физический осмотр и определение ФК стенокардии.

Оценка субъективного статуса (жалоб) 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).

Регистрация электрокардиограммы Регистрацию ЭКГ проводили в 12 отведениях (скорость 25 мм/с) всем больным на аппарате «Cardovit AT-2» (Schiller, Швейцария).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили всем пациентам с использованием автоматической системы мониторингирования «MT-100» (Schiller, Швейцария, двухканальный кабель) в условиях обычного двигательного режима в течение 24 ч. Оценивали наличие признаков ишемии, динамику нарушений сердечного ритма пациентов по числу желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) за 24 ч.

В ходе мониторингирования по Холтеру проводили исследование variability сердечного ритма, в процессе анализа рассчитывали базовые показатели, такие как средняя ЧСС и средняя длительность интервала между соседними нормальными комплексами QRS (средняя длительность NN, мс), рассчитывали следующие характеристики:

- стандартное отклонение всех интервалов NN за сутки (SDNN), которое отражает общую variability сердечного ритма;
- стандартное отклонение средних интервалов NN внутри отдельных 5-минутных промежутков (SDANN), которое отражает низкочастотный компонент variability сердечного ритма;
- индекс SDNN, который представляет собой среднее значение стандартного отклонения NN внутри 5-минутных промежутков за сутки и также описывает общую variability в течение суток;
- показатель RMSSD, который рассчитывается как квадратный корень среднего квадрата разницы между смежными интервалами NN и характеризует высокочастотный компонент variability сердечного ритма.

Определяли количество пар смежных интервалов NN, различающихся по длительности более чем на 50 мс (NN50), более чем на 100 мс (NN100), более чем на 200 мс (NN200), а также их долю от общего числа пар смежных интервалов NN за время записи — pNN50, pNN100 и pNN200.

Нагрузочная проба Оценку толерантности к физической нагрузке производили с использованием аппарата «MTM-1500» (Schiller, Швейцария). Пациенты проходили тредмил-тест по модифицированному протоколу Брюса. По итогам теста оценивали количество метаболических эквивалентов (MET) для каждого пациента.

Эхокардиографию проводили с использованием устройства «VIVID 4» (GE Healthcare, Великобритания). Оценивали размеры левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), ударный объем (УО), фракцию укорочения (ФУ), толщину задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки (МЖП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО).

Оценка гликемического статуса Определяли концентрации глюкозы в крови натощак и процентное содержание гликированного гемоглобина на аппарате «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия).

Определение уровня показателей липидного профиля Исследовали динамику следующих показателей: концентрация общего холестерина, концентрация триглицеридов, концентрация ЛПНП и концентрация ЛПВП с помощью аппарата «AVDIA 1800» (Siemens Healthcare Diagnostics, США-Германия).

Оценка качества жизни При оценке качества жизни пациентов с ИБС применяли Сиэтлский опросник, разработанный J.Spertus и et al. Этот опросник включает 19 вопросов, объединенных по подразделам: 9 вопросов по переносимости физических нагрузок, 1 вопрос по стабильности течения стенокардии, 2 вопроса по частоте ангинозных приступов, 4 вопроса по удовлетворенности лечением и 3 вопроса по восприятию болезни. В зависимости от ответа пациента выставляли оценку от 1 до 5 баллов по каждому вопросу, а затем рассчитывали суммарный балл.

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программного продукта STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для всех исследованных 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 исследуемыми группами применяли параметрический t-критерий Стьюдента (для выборок с доказанным нормальным распределением значений) и непараметрический критерий Манна – Уитни во всех остальных случаях. Для оценки статистической значимости различий между показателями одной группы на разных этапах наблюдения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок (для выборок с доказанным нормальным

распределением значений) и критерий Вилкоксона (для выборок с ненормальным распределением). Для определения различий частоты проявлений признаков в группах обследуемых больных вычисляли показатель χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение показателей пациентов основной группы и группы сравнения 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.

Динамика субъективного статуса (жалоб) у пациентов с ПИК

После проведенного лечения у пациентов основной группы было выявлено статистически значимое уменьшение выраженности утомляемости почти в два раза - через 3 месяца от начала лечения с $1,52 \pm 0,14$ до $0,83 \pm 0,10$ балла, $p < 0,0005$), которое сохранилось и через 6 месяцев от начала исследования - $0,71 \pm 0,08$ балла (рисунок 1). В группе сравнения снижение выраженности жалоб на утомляемость было существенно менее выраженным, значения показателя составили в эти сроки соответственно $1,30 \pm 0,10$ и $1,19 \pm 0,10$ балла, что было в обоих случаях значимо выше ($p < 0,05$), чем у больных, в лечении которых использовали таурин.

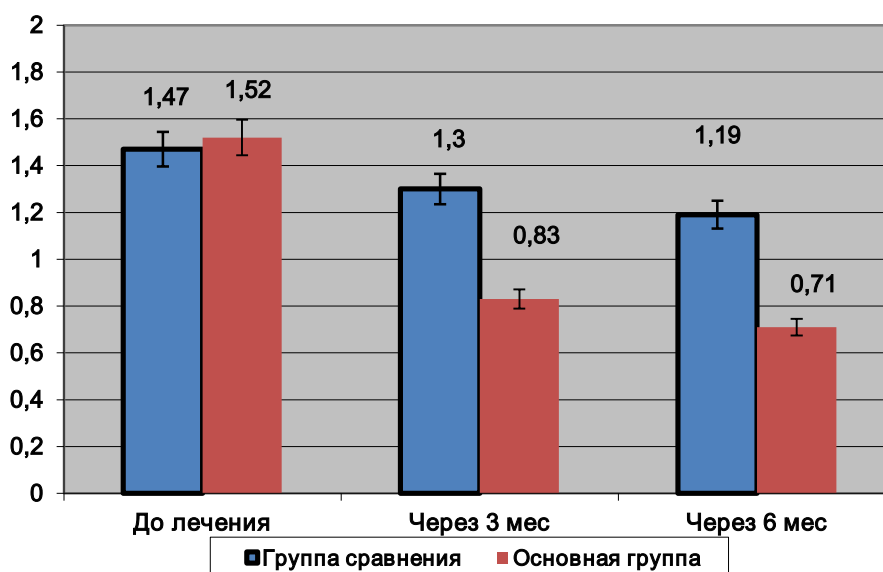


Рисунок 1. Динамика жалоб на утомляемость в основной группе и в группе сравнения

Интенсивность жалоб на сердцебиение в группе пациентов, принимавших таурин, снизилась за первые 3 месяца на 73% (с $0,48 \pm 0,07$ до $0,13 \pm 0,05$ балла, $p < 0,001$). В группе сравнения статистически значимой динамики жалоб на сердцебиение за первые 3 месяца исследования выявлено не было, значение этого показателя было фактически на том же уровне, составив $0,51 \pm 0,10$ до начала лечения и $0,53 \pm 0,09$ через 3 мес, что было значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, принимавших таурин.

Через 6 мес от начала лечения в основной группе выраженность жалоб на сердцебиение составила $0,19 \pm 0,06$ балла, что было значимо ниже, чем до начала лечения ($p < 0,02$). У пациентов, принимавших плацебо, через 6 месяцев после начала исследования, сохранялась интенсивность жалоб на сердцебиение на прежнем уровне ($0,55 \pm 0,09$), что было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в основной группе.

Пациенты основной группы через 3 месяца после начала терапии значимо реже ($p < 0,05$), чем больные группы сравнения, предъявляли и другие жалобы – на перебои в работе сердца, на одышку и на боли в сердце. Так, после проведенного лечения средняя выраженность жалоб на боли в сердце у больных основной группы достоверно снизилась более чем на 50% (с $0,65 \pm 0,10$ до $0,38 \pm 0,07$ балла, $p < 0,001$), значение данного параметра оставалось сниженным и на момент окончания наблюдения - через 6 мес, составив $0,42 \pm 0,07$ балла. У пациентов из группы сравнения значение этого показателя через 3 месяца возросло с $0,70 \pm 0,60$ до $0,77 \pm 0,10$ балла, в дальнейшем снизилось до $0,66 \pm 0,08$ балла, при этом значимо не отличалось от исходного уровня и было достоверно выше ($p < 0,01$), чем в основной группе.

Оценка качества жизни пациентов с помощью Сиэтлского опросника показала, что через 3 месяца после начала терапии показатели больных, принимавших таурин, по большинству шкал достоверно увеличились (таблица 1). Так, выявлено значимое ($p < 0,05$) возрастание показателя «ограничение физической активности» (PL) отмечено улучшение переносимости физических нагрузок у пациентов обеих групп, при этом у больных основной группы значение данного показателя было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения.

После окончания лечения выявлено также возрастание уровней показателей этого опросника: шкалы «стабильность стенокардии (AS)», «частота стенокардии

(AF)», «удовлетворенность лечением (TS)». Уровни этих показателей в основной группе повысились относительно исходных данных соответственно на 30-58 %.

В группе сравнения через 6 месяцев после начала лечения выявленные изменения качества жизни больных сохранилась, о чем свидетельствовал уровень значений опросника SAQ.

Таблица 1

Динамика показателей качества жизни больных (Сиэтлский опросник), $M \pm m$ (n=95)

Срок	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
Шкала PL (Ограничение физической активности)		
До лечения	34,4 $\pm$ 1,0	35,1 $\pm$ 1,8
Через 3 мес	39,3 $\pm$ 1,4	48,3 $\pm$ 2,0*#
Через 6 мес	37,2 $\pm$ 1,3	49,0 $\pm$ 1,8*#
Шкала AS (Стабильность стенокардии)		
До лечения	38,8 $\pm$ 4,2	40,1 $\pm$ 3,7
Через 3 мес	42,6 $\pm$ 3,4	51,3 $\pm$ 3,1*#
Через 6 мес	40,4 $\pm$ 3,2	48,4 $\pm$ 3,0*#
Шкала AF (Частота стенокардии)		
До лечения	35,3 $\pm$ 2,2	36,3 $\pm$ 2,3
Через 3 мес	39,8 $\pm$ 2,6	48,1 $\pm$ 3,4*#
Через 6 мес	38,9 $\pm$ 2,5	45,4 $\pm$ 2,7*#
Шкала TS (Удовлетворенность лечением)		
До лечения	33,1 $\pm$ 1,4	34,8 $\pm$ 2,3
Через 3 мес	38,6 $\pm$ 1,9	47,6 $\pm$ 2,5*#
Через 6 мес	35,4 $\pm$ 1,3	48,5 $\pm$ 2,3*#
Шкала DP (Восприятие болезни)		
До лечения	36,2 $\pm$ 2,3	37,0 $\pm$ 2,1
Через 3 мес	39,7 $\pm$ 2,4	47,9 $\pm$ 2,1*#
Через 6 мес	35,4 $\pm$ 2,0	42,5 $\pm$ 1,9*#

Примечание: * - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно показателя группы сравнения (кр. Манна-Уитни)

- различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно уровня до лечения (кр. Вилкоксона)

У этих пациентов по-прежнему было значимо выше относительно исходного уровня параметры шкал «PL – ограничение физической активности», «AF-частота стенокардии» и итогового показателя, итоговый показатель SAQ был выше исходного уровня на 52 % (рисунок 2).

В то же время оценка динамики показателей качества жизни обследуемых больных основной группы, которые принимали таурин, также показала, что показатели большинства шкал опросника SAQ – PL, AS, AF, TS были значимо ($p<0,05$) выше исходного уровня, так и по сравнению с соответствующими показателями в группе сравнения. Значения показателей шкал PL, AS, AF, TS опросника SAQ у пациентов основной группы были достоверно ($p<0,05$) выше исходных значений.

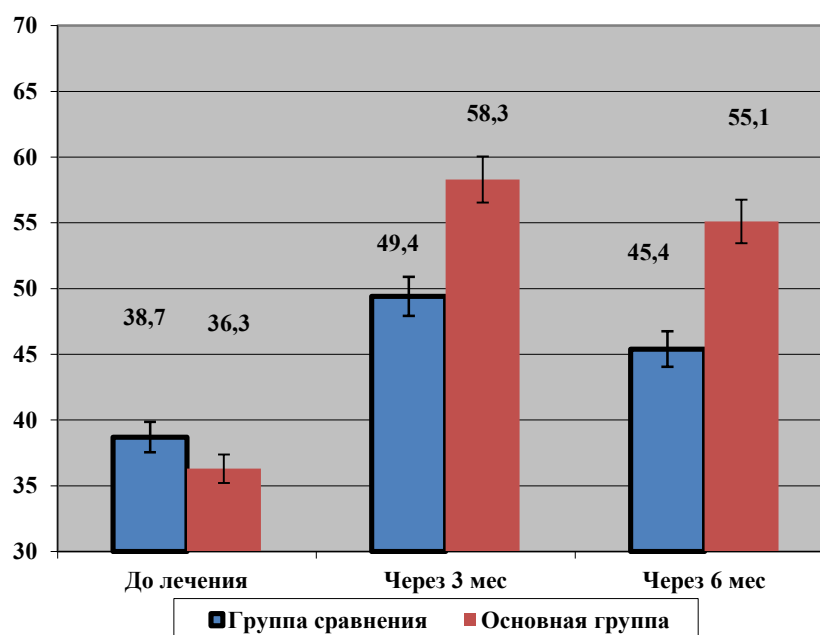


Рисунок 2. Динамика итогового показателя Сиэтлского опросника

Таким образом, проведенное лечение способствовало повышению качества жизни пациентов обеих групп, но при этом более выраженная динамика наблюдалась у пациентов, которые получали таурин. Выявленные различия были значимыми через 3 месяца после начала терапии. В этот срок наблюдения такие показатели качества жизни, как физическая активность, стабильность стенокардии, частота приступов стенокардии и удовлетворенность лечением были значимо ($p<0,05$) выше в группе пациентов, получавших таурин, чем у больных группы сравнения.

Через 6 месяцев различия между показателями качества жизни в исследуемых группах были менее выраженными. Тем не менее, и в этот период сохранялись статистически значимые отличия по всем шкалам.

Оценка толерантности к физической нагрузке Результаты тредмил-теста по модифицированному протоколу Брюса свидетельствовали о повышении уровня

толерантности к физической нагрузке у пациентов обеих групп, при этом различия между группами после лечения не были статистически достоверны ($p>0,05$). В основной группе значение спустя 3 месяца с момента начала лечения увеличилось $7,03\pm 0,45$ до $7,54\pm 0,36$ MET, в группе сравнения с $7,47\pm 0,33$ до $7,99\pm 0,25$ MET, статистически значимых отличий по сравнению с исходными уровнями не отмечено (рисунок 3). Через 6 мес наблюдения в группе сравнения результаты тредмил-теста оставались практически такими же ($7,95\pm 0,21$ MET), что было отмечено и у пациентов основной группы, где значение данного показателя составило $7,44\pm 0,34$ MET. При этом значимых различий через 3 месяца после окончания лечения не было выявлено как между показателями разных групп, так и относительно уровня данного параметра до начала лечения ($p>0,05$).

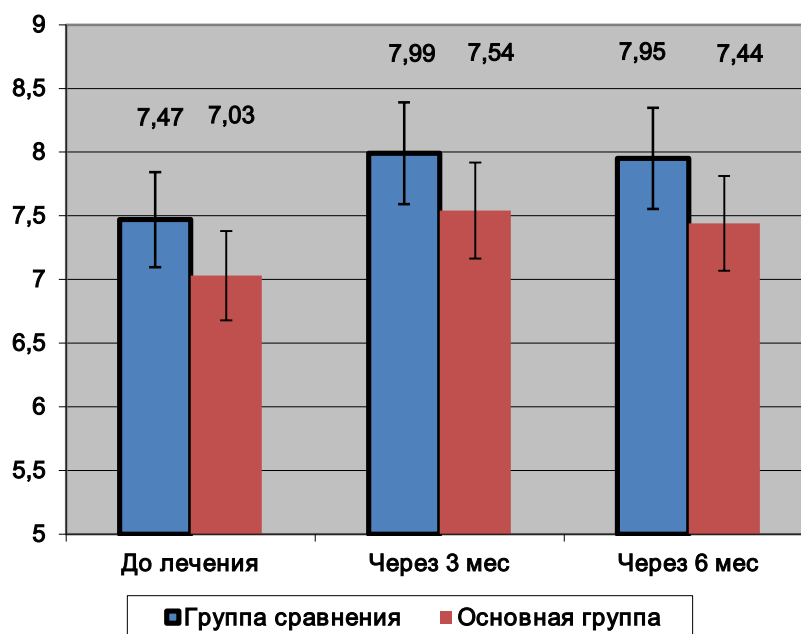


Рисунок 3. Динамика толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста

Динамика нарушений сердечного ритма После проведенного лечения среднее количество ЖЭС в сутки в основной группе значительно снизилось на 31,7%, с $483,7\pm 90,4$ до $330,8\pm 49,1$ ($p<0,005$) (рисунок 4). Через 6 месяцев значение этого показателя у пациентов этой группы продолжило снижение - до $280,4\pm 45,7$ в сутки, что также было значительно ниже, чем до начала лечения ($p<0,01$). При этом в группе сравнения число ЖЭС в течение 3 месяцев наблюдения оставалось практически неизменным и составило $432,9\pm 87,1$ в начале исследования, $426,5\pm 79,0$ через 3 месяца после начала наблюдения. Еще спустя 3 мес, то есть через 6 мес от начала

исследования количество ЖЭС у больных группы сравнения снизилось до $331,8 \pm 63,0$, при этом выявленные колебания не имели статистической значимости ($p > 0,05$). В то же время значение данного показателя после лечения было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов, в лечении которых был включен прием таурина.

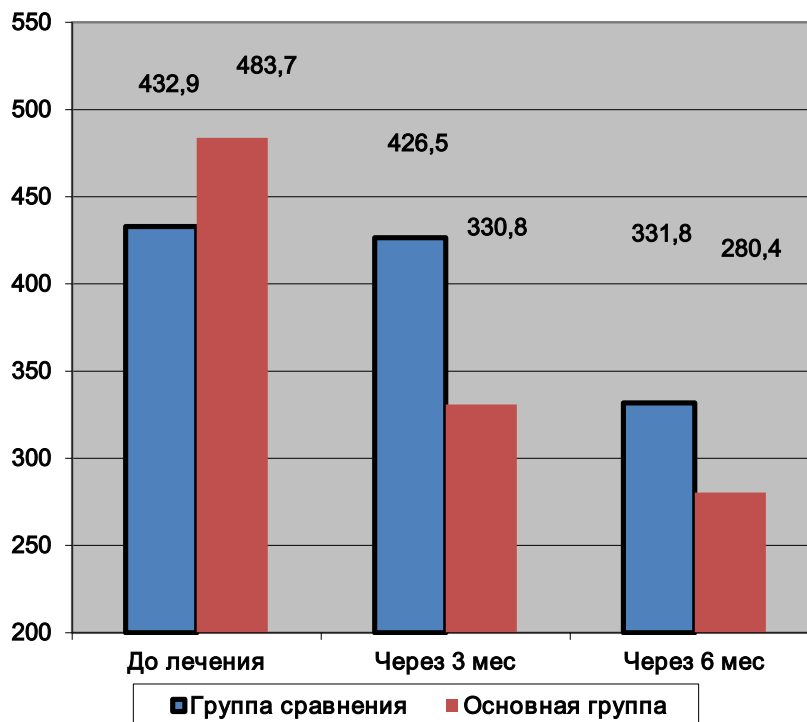


Рисунок 4. Динамика количества ЖЭС в сутки

Оценка динамики количества наджелудочковых экстрасистол в сутки показала, что через 3 месяца после начала лечения в основной группе количество НЖЭС статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось на 64,7%, с $552,8 \pm 74,6$ до $195,2 \pm 35,7$ в сутки. Впоследствии значение данного показателя у больных этой группы несколько возросло (до $280,4 \pm 37,3$), но по-прежнему было ниже, чем до начала лечения ($p < 0,01$).

У пациентов, принимавших плацебо, количество НЖЭС после проведенного лечения несколько уменьшилось через 6 мес после начала исследования, при этом среднее число НЖЭС в основной группе было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения как спустя 3 мес, так и через 6 мес после начала лечения ($p < 0,01$ в оба срока).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал, что на фоне проводимого лечения в обеих группах больных отмечалась положительная динамика исследуемых показателей вариабельности сердечного ритма. При этом в группе пациентов,

получавших таурин в составе комплексной терапии, по окончании исследования были выше как характеристики временного домена variability сердечного ритма, так и показатели межинтервальных различий (таблица 2).

Таблица 2

Основные показатели временного домена variability сердечного ритма через 6 месяцев (окончание наблюдения), $M \pm m$

Показатель	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
Характеристики временного домена BCP		
Средняя ЧСС, уд./мин	$67,0 \pm 7,8$	$63,8 \pm 13,2$
Средняя продолжительность NN, мс	$865,2 \pm 67,1$	$893,6 \pm 80,4\#$
SDNN, мс	$93,8 \pm 31,3$	$117,9 \pm 17,6^{*}\#$
SDANN, мс	$83,7 \pm 17,0$	$105,2 \pm 8,3^{*}\#$
Индекс SDNN, мс	$27,2 \pm 5,2$	$29,5 \pm 8,7$
RMSSD, мс	$34,3 \pm 8,5$	$37,4 \pm 10,2$
Показатели межинтервальных различий		
NN50	$1466,0 \pm 95,1$	$1568,1 \pm 69,3^{*}$
pNN50, %	$2,95 \pm 0,29$	$3,05 \pm 0,41^{*}$
NN100	$946,9 \pm 72,3$	$1117,7 \pm 53,9^{*}\#$
pNN100, %	$1,63 \pm 0,33$	$1,93 \pm 0,19^{*}\#$
NN200	$524,2 \pm 41,3$	$640,4 \pm 63,5^{*}\#$
pNN200, %	$0,98 \pm 0,23$	$1,19 \pm 0,37^{*}\#$

Примечание:

* — межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни;

— достоверные различия в группе ($p < 0,05$) при сравнении со значением показателя до лечения с использованием непараметрического критерия Вилкоксона.

Кроме того, сдвиги показателей BCP как через 3, так и через 6 месяцев от начала лечения по сравнению с соответствующими значениями до начала лечения были более выраженными в основной группе, чем в группе сравнения.

Таким образом, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей variability сердечного ритма. При этом в группе больных, получавших таурин в составе комплексной терапии, по окончании

исследования были выше как характеристики временного домена вариабельности сердечного ритма, так и показатели межинтервальных различий.

Проведенное лечение способствовало снижению частоты эпизодов депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования у пациентов обеих групп (таблица 3). При этом через 6 мес (по окончании наблюдения) в основной группе количество эпизодов было значимо ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения.

Таблица 3

Частота эпизодов депрессии сегмента ST

Сроки исследования	Группа сравнения (n=47)		Основная группа (n=48)	
	Абс.	%	Абс.	%
До начала лечения	25	53,2	28	58,3
Через 3 мес (окончание лечения)	17	36,2	9	18,8
Через 6 мес (окончание наблюдения)	16	34,0	5	10,4*

Примечание:

* — межгрупповые различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с использованием критерия χ^2

Результаты исследования свидетельствовали о более выраженном снижении у пациентов основной группы частоты выявления эпизодов депрессии сегмента ST, характеризующих выраженность миокардиальной ишемии.

Эхокардиографические показатели Анализ показателей эхокардиографии показал отсутствие межгрупповых различий исходных характеристик у больных, включенных в исследование. В то же время через 3 месяца, после окончания курса терапии были выявлены ряд отличий показателей, проявлявшихся преимущественно на уровне тенденций. Так, конечный систолический размер левого желудочка после окончания лечения составил $34,3 \pm 1,6$ мм у больных группы сравнения и $33,1 \pm 1,9$ мм у пациентов основной группы, при этом значимых различий выявлено не было (таблица 4). Значение КДР ЛЖ в группе сравнения составило $52,7 \pm 2,2$ мм, в основной группе было несколько выше - $51,7 \pm 2,0$ мм ($p>0,05$).

Показатель КСО ЛЖ был на уровне $47,1 \pm 1,1$ мл у больных, принимавших плацебо, тогда как у пациентов основной группы был несколько ниже - $45,3 \pm 1,3$ мл, при этом достоверных межгрупповых отличий выявлено не было. Уровни КДО ЛЖ

составили $103,0 \pm 2,2$ и $101,3 \pm 1,5$ мл соответственно в группе сравнения и основной группе ($p > 0,05$).

У больных, принимавших таурин, значение показателя фракции выброса после окончания лечения было значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными $52,7 \pm 1,4$ и $56,0 \pm 1,8$ соответственно и чем в группе сравнения, соответственно $53,5 \pm 1,1$ и $56,0 \pm 1,8$ %. Показатель УО у пациентов, принимавших плацебо, был на уровне $54,2 \pm 1,6$ %, в основной группе наблюдалась тенденция к его повышению до $57,7 \pm 2,1$ %, хотя значимых межгрупповых различий по данному параметру выявлено не было.

Таблица 4

Динамика показателей эхокардиографии обследуемых больных, $M \pm m$

Показатели	До начала лечения		Через 3 мес (окончания лечения)	
	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
КСР ЛЖ, мм	$34,8 \pm 1,2$	$34,4 \pm 2,1$	$34,3 \pm 1,6$	$33,1 \pm 1,9$
КДР ЛЖ, мм	$51,0 \pm 1,8$	$51,3 \pm 2,0$	$52,7 \pm 2,2$	$51,7 \pm 2,0$
КСО ЛЖ, мл	$47,8 \pm 1,5$	$47,2 \pm 1,7$	$47,1 \pm 1,1$	$45,3 \pm 1,3$
КДО ЛЖ, мл	$101,1 \pm 2,7$	$101,5 \pm 2,0$	$103,0 \pm 2,2$	$101,3 \pm 1,5$
ФВ, %	$52,9 \pm 1,2$	$52,7 \pm 1,4$	$53,5 \pm 1,1$	$56,0 \pm 1,8^*$
УО, %	$53,8 \pm 1,1$	$54,2 \pm 1,6$	$54,2 \pm 1,6$	$57,7 \pm 2,1$

Таким образом, прием исследуемого препарата в определенной степени влияет на структурно-функциональные взаимоотношения миокарда и способствует регрессии патологического ремоделирования миокарда у пациентов с ПИКС.

Изменения показателей липидного профиля Сравнение концентраций общего холестерина показало, что до лечения значение этого показателя было несколько выше у пациентов группы сравнения ($6,08 \pm 0,34$ ммоль/л), чем в основной группе ($5,92 \pm 0,21$ ммоль/л), хотя при этом достоверных различий отмечено не было (рисунок 5). После окончания лечения - спустя 3 мес от начала исследования у больных группы сравнения значение этого показателя снизилось до $5,85 \pm 0,13$ ммоль/л, тогда как у пациентов, принимавших таурин, уровень холестерина снизился до $5,43 \pm 0,20$ ммоль/л и был значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Динамика уровня триглицеридов была аналогичной – до начала исследования значения показателя были на одном уровне, составив в группе сравнения и основной группе соответственно $1,50 \pm 0,04$ и $1,49 \pm 0,04$ ммоль/л. Через 3 мес значение данного параметра в группа сравнения осталось на прежнем уровне $1,52 \pm 0,08$ ммоль/л, в то время как у пациентов, в лечении которых использовали таурин, концентрация триглицеридов была достоверно ниже - $1,23 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$).

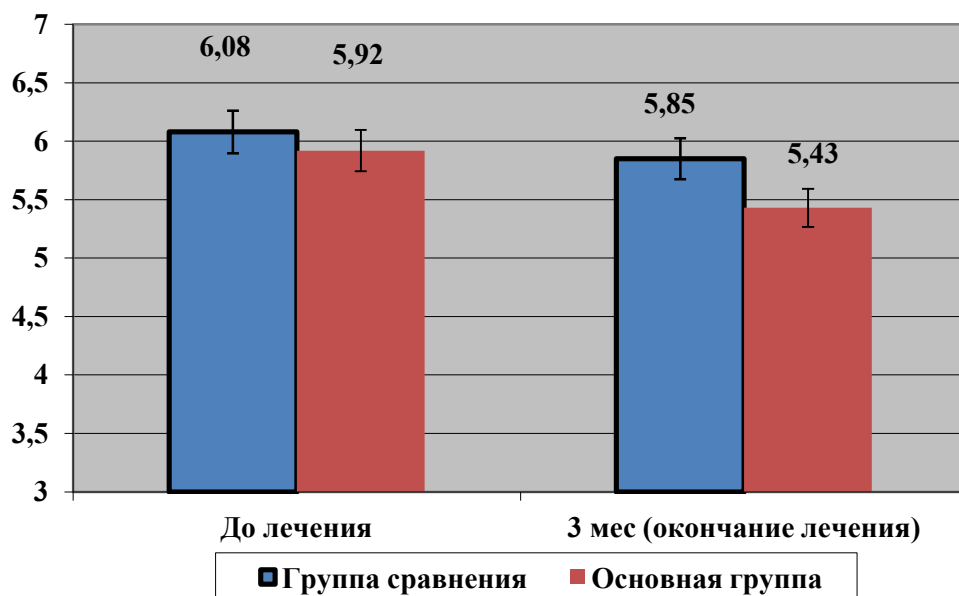


Рисунок 5. Динамика концентрации общего холестерина крови

Оценка динамики концентрации ЛПНП выявила снижение этого показателя у пациентов обеих групп. Так, если до начала лечения значение этого показателя в группе сравнения и основной группе составило соответственно $3,78 \pm 0,18$ и $3,61 \pm 0,15$ ммоль/л. Через 3 мес уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до $3,57 \pm 0,22$ ммоль/л, тогда как в основной группе снижение было еще более выраженным - до $3,09 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Изучение уровней ЛПВП показало, что перед началом лечения их концентрация в группе сравнения составила $1,62 \pm 0,03$ ммоль/л, у пациентов основной группы было на том же уровне - $1,60 \pm 0,04$ ммоль/л (таблица 5). После окончания лечения у больных группы сравнения значение данного показателя несколько увеличилось - до $1,68 \pm 0,12$ ммоль/л, тогда как у пациентов, в лечении которых был использован таурин, возрастание уровня ЛПВП было более выраженным - до $1,76 \pm 0,17$ ммоль/л, хотя значимых межгрупповых отличий при этом выявлено не было ($p > 0,05$).

В целом анализ липидного профиля обследуемых больных показал, что целевые значения уровня ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) на фоне терапии были достигнуты у 31,9% пациентов группы сравнения (15 больных) и у 52,1 % (25 пациентов) основной группы, получавших таурин. Пациентам, у которых этот уровень не был достигнут, было рекомендовано увеличить дозу статинов.

Среднее значение индекса атерогенности во все сроки наблюдения у пациентов обеих групп было ниже 3, составив от 2,3 до 2,7.

Таблица 5

Динамика концентраций липопротеидов у обследуемых больных, $M \pm m$

Сроки	Группа сравнения (n=47)	Основная группа (n=48)
ЛПНП, ммоль/л		
До лечения	$3,78 \pm 0,18$	$3,61 \pm 0,15$
Через 3 мес	$3,57 \pm 0,22$	$3,09 \pm 0,11^*$
ЛПВП, ммоль/л		
До лечения	$1,62 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,03$
Через 3 мес	$1,68 \pm 0,12$	$1,76 \pm 0,17$

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

Динамика показателей гликемического статуса Оценка концентраций глюкозы показала, что до лечения ее уровни были практически одинаковыми в обеих группах (в основной - $5,37$ ммоль/л, в группе сравнения - $5,38$ ммоль/л). Через 3 мес в группе сравнения концентрация глюкозы практически не изменилась ($5,36 \pm 0,09$ ммоль/л), а у пациентов основной группы несколько снизилось до $5,28 \pm 0,18$ ммоль/л, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Анализ уровней гликозилированного гемоглобина (HbA1c) свидетельствовал об отсутствии различий уровня данного показателя до лечения, значения его в группе сравнения и основной группе составили соответственно $5,53 \pm 0,17$ и $5,50 \pm 0,13$ %. Через 3 мес в группе сравнения значение этого параметра составило $5,58 \pm 0,22$ ммоль/л, в то время как у пациентов основной группы уменьшилось до $5,28 \pm 0,10$ ммоль/л, хотя при этом достоверных различий отмечено не было.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая эффективность таурина у больных со стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда подтверждается значимыми изменениями по сравнению с плацебо показателей субъективного статуса и качества жизни. Отмечено уменьшение выраженности утомляемости в 2 раза, снижение интенсивности жалоб на сердцебиение на 72,3%, уменьшение выраженности одышки на 30,0% и выраженности болей в области сердца на 50%. Показатели большинства шкал Сизтлского опросника у больных основной группы по окончании исследования достоверно превышали ($p<0,05$) соответствующие значения у пациентов группы сравнения (PL- ограничение физической активности на 32%, AS – стабильность стенокардии на 20%, AF - частота стенокардии на 17 % и TS - удовлетворенность лечением на 37%).

2. У больных, в курсе лечения которых был использован таурин, отмечено значимое улучшение инотропной функции (фракция выброса значимо выше, чем в группе сравнения, соответственно $56,0\pm1,8$ и $53,5\pm1,1$ %, $p<0,05$), улучшилась батмотропная и хронотропная функции миокарда, что проявилось снижением количества желудочковых экстрасистол на 45 %, уменьшением частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 57 %, снижением частоты эпизодов депрессии сегмента ST (в основной группе количество эпизодов было значимо ниже $p<0,05$, чем в группе сравнения), нормализацией показателей вариабельности сердечного ритма (средние значения SDNN стали значимо выше в основной группе, по сравнению с группой сравнения $96,1\pm3,8$ мс и $87,2\pm2,2$ мс $p<0,05$).

3. Прием таурина усиливает эффективность базисной терапии, направленной на достижение целевых уровней липидного профиля (показатель ЛПНП до лечения в группе сравнения и основной группе составил соответственно $3,78\pm0,18$ и $3,61\pm0,15$ ммоль/л. После лечения уровень ЛПНП у пациентов группы сравнения снизился до $3,57\pm0,22$ ммоль/л, тогда как в основной группе - до $3,09\pm0,11$ ммоль/л ($p<0,05$). целевые значения уровня ЛПНП ($< 1,8$ ммоль/л) на фоне терапии были достигнуты у 31,9% пациентов группы сравнения (15 пациентов) и у 52,1 % (25 пациентов) основной группы, получавших таурин.

4. Использование таурина в комплексном лечении больных со стенокардией напряжения, после перенесенного инфаркта миокарда, безопасно и не сопровождается побочными явлениями.

5. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют, что добавление таурина к базисной терапии способствует повышению эффективности лечения пациентов со стенокардией напряжения после перенесенного инфаркта миокарда, которым не проводилась реваскуляризация миокарда, что проявляется улучшением клинических, лабораторных, инструментальных показателей у данного контингента больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Таурин целесообразно включать в состав комплексного лечения больных со стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда с целью улучшения инотропной функции миокарда, усиления антиаритмического и гиполипидемического эффектов базисной терапии.

2. Рекомендуемая доза Таурина - 750 мг в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии при длительности терапии не менее 3 месяцев.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Покровская Е.М., Волов Н.А., **Васильева И.С.**, Гордеев И.Г., Павликова Е.П. Новые возможности лечения пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза // **Медицинский совет.** – 2012. - № 12. – 18-23.
2. Гордеев И.Г., Волов Н.А., **Васильева И.С.**, Абдурагимов С.А. Возможные области применения таурина в клинике внутренних болезней (обзор литературы) // **Терапевт.** – 2013. - № 4. – С.84-92.
3. **Васильева И.С.**, Гордеев И.Г. Влияние таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // **Терапевт.** – 2014. - № 7. – С.20-25.
4. Резван В.В., **Васильева И.С.** Психисоматический статус больных с постинфарктным кардиосклерозом при включении в комплексное лечение таурина // **Архивъ внутренней медицины.** – 2016. - Спецвыпуск. - С.111-112.

5. Резван В.В., **Васильева И.С.**, Стрижова Н.В., Виноградов Д.Л. Перспективы использования отечественного препарата Дибикор (таурина) в лечении пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и стабильной стенокардией напряжения // **Архивъ внутренней медицины.** –2016. - Т.,6 № 3. - С. 47-52.
6. Резван В.В., **Васильева И.С.** Роль метаболической терапии в современной кардиологии // **Российский медицинский журнал. Кардиология** - 2016. - № 5. - С.59-62.
7. **Васильева И.С.**, Резван В.В. Изучение влияния таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // **Российский кардиологический журнал** – 2018. - № 4. – С.82-88.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
 ЖЭС - желудочковые экстрасистолы
 ИБС – Ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КДР – конечный диастолический размер левого желудочка
 КСР – конечный систолический размер левого желудочка
 ЛВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛС – лекарственное средство
 НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
 ПИК – постинфарктный кардиосклероз
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс стенокардии по классификации
 Канадской ассоциации кардиологов

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование