



# Метаболическая коррекция в кардиологии: выбор оптимальной фармакотерапии.

*Д.м.н. Лишневская Виктория Юрьевна, г. Киев.*

**ГИПОКСИЯ ТКАНЕЙ –  
ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ  
ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ**



# ИНДЕКС ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

$$V_{O_2} = CI \times Hb \times 1,34 \times (Ca_{O_2} - Cv_{O_2}) / 100 (//2)$$

## МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ:

- УВЕЛИЧЕНИЕ ЧСС
- УВЕЛИЧЕНИЕ АРТЕРИО-ВЕНОЗНОЙ РАЗНИЦЫ
- ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА
- ДИЛЯТАЦИЯ ПРИНОСЯЩИХ АРТЕРИОЛ
- АНАЭРОБНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ





**-СЕРДЦЕ В ПОКОЕ УТИЛИЗИРУЕТ 75% КИСЛОРОДА**

**-ВЕНЕЧНЫЕ АРТЕРИИ «РАБОТАЮТ» НА  
МАКСИМАЛЬНОМ ДИАМЕТРЕ**

**-СЕРДЦЕ НЕ ИМЕЕТ РАЗВИТОЙ КОЛЛАТЕРАЛЬНОЙ СЕТИ**

# АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

**-УМЕНЬШЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ**

**-УВЕЛИЧЕНИЕ ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА ТКАНЯМ**

**-ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УТИЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДА ТКАНЯМИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ**

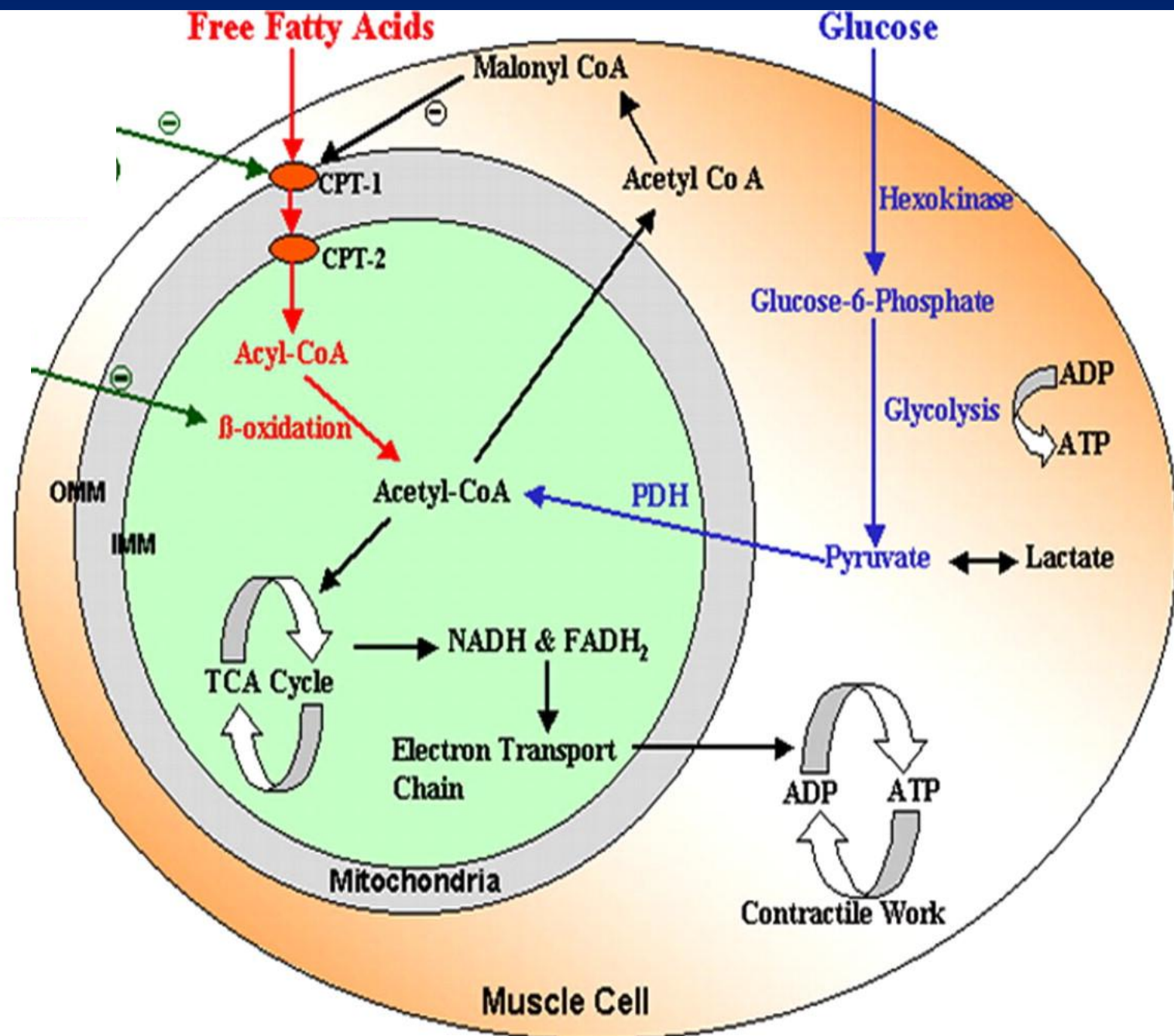


# Основные источники АТФ

Свободные  
жирные  
кислоты (60-80%)  
*Необходимо большое  
Количество O<sub>2</sub>!*

Глюкоза  
(20-40%):

- аэробный гликолиз
- анаэробный  
ГЛИКОЛИЗ



## Aerobic Conditions

Fatty Acids

Glucose



Mitochondria

O<sub>2</sub>



ADP    ATP



Myocardial Contraction

## Ischaemic Conditions

Fatty Acids

Glucose



Mitochondria

60% reduction in  
coronary blood  
flow




ADP    ATP



Myocardial Contraction

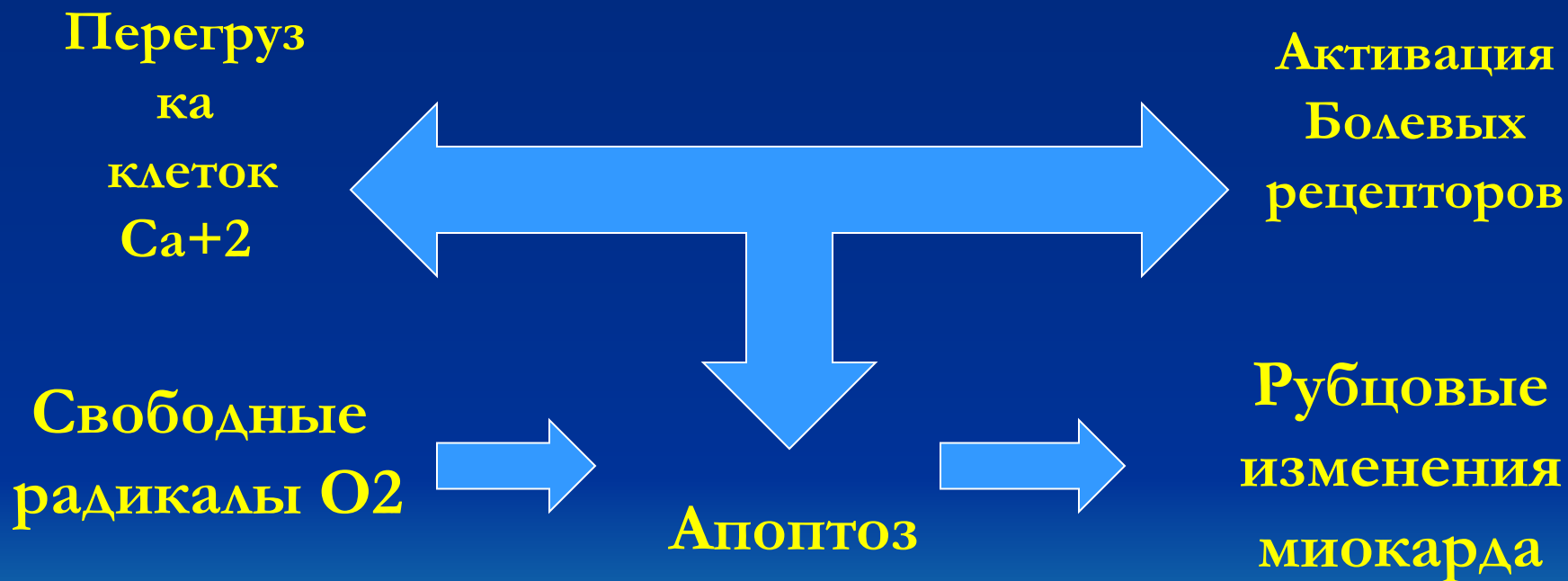


# Отрицательные эффекты свободных жирных кислот

- блокируют окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда
  - недоокисленные жирные кислоты и избыток ацетил-коензима А вызывают контрактуру ишемизированного миокарда
  - интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постишемический период снижает функциональные возможности сердца
- 

**При замедлении коронарного кровотока менее 0,56 мл/мин/кг массы миокарда единственным возможным механизмом синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз с образованием АТФ и лактата**

## **ИЗБЫТОК ЛАКТАТА**



## ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

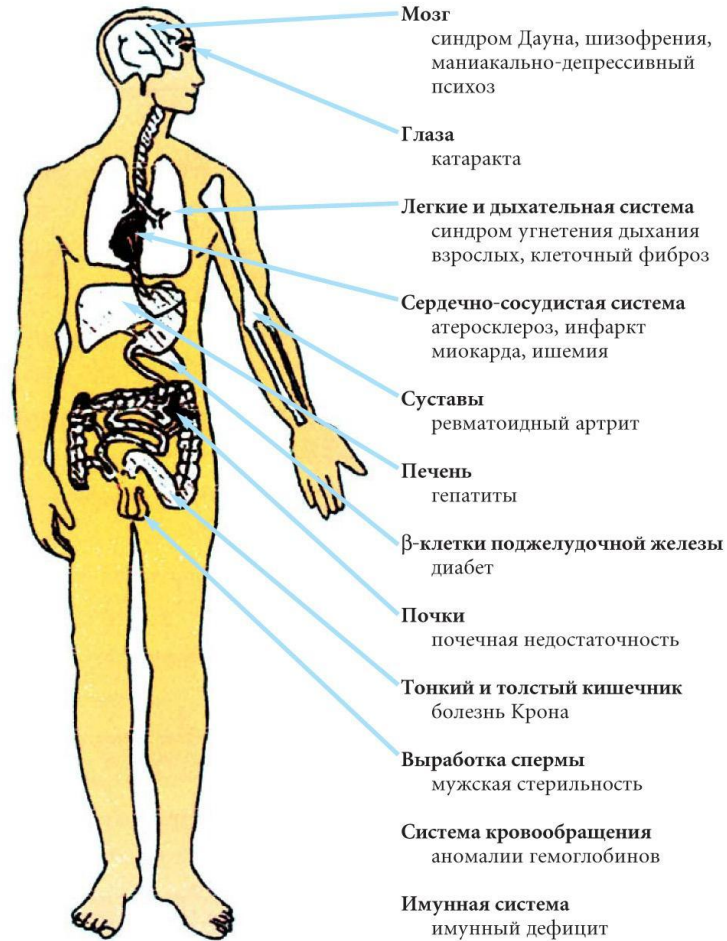
**В НОРМЕ: НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО  
МЕТАБОЛИЗМА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ  
НОРМАЛЬНУЮ  
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,
- МИКРОБИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ;

**ПРИ ПАТОЛОГИИ: УНИВЕРСАЛЬНАЯ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА  
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕТОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ;

## Органы-мишени для свободных радикалов



# ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ СТАЦИОНАРНОГО СОСТОЯНИЯ СВОБОДНО- РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

- ИЗБЫТОЧНОЕ ПОЯВЛЕНИЕ ИНИЦИАТОРОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ;
- СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ;
- КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СУБСТРАТА ОКИСЛЕНИЯ, ЕГО ДОСТУПНОСТИ И СПОСОБНОСТИ ПОДВЕРГАТЬСЯ ОКИСЛЕНИЮ;

При многих заболеваниях при действиях негативных факторов среды - создаются благоприятные условия для нарушения свободно-радикального окисления.

# Свободнорадикальный стресс:

- повреждение мембранных липопротеинов
- инактивация ферментов
- подавление деления клеток
- накопление инертных полимеров.

Еще в 1954 году Доктор Денхам Харман, профессор в отставке университета Небраски, высказал идею о связи причины развития некоторых заболеваний с повреждающим действием свободных радикалов на организм человека. Спустя сорок лет эта теория стала ведущей, объясняя причины возникновения и развития более шестидесяти видов различных заболеваний.

К числу которых можно отнести рак, атеросклероз, стресс, астма, артроз, варикозное расширение вен, болезни печени, почек, гипертензии, нарушение памяти, сахарный диабет и другие.



**ПРИНЦИПИАЛЬНО МОЖНО ВЫДЕЛИТЬ ДВА ОСНОВНЫХ  
ДВА ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ:**

**-ОПТИМИЗАЦИЮ ПРОЦЕССОВ ОБРАЗОВАНИЯ И  
РАСХОДА ЭНЕРГИИ**

**-НОРМАЛИЗАЦИЮ БАЛАНСА МЕЖДУ ИНТЕНСИВНОСТЬЮ  
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И  
АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**



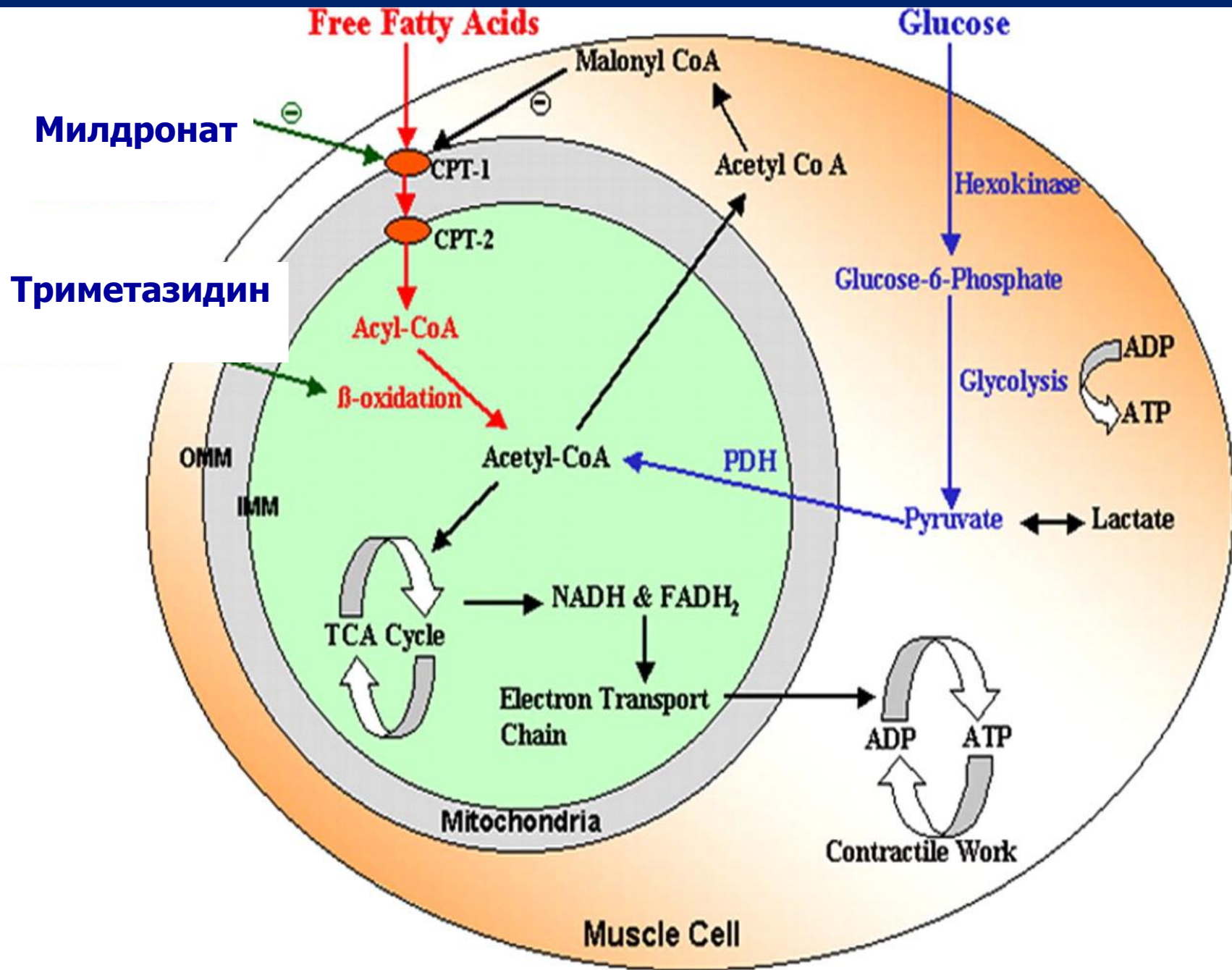


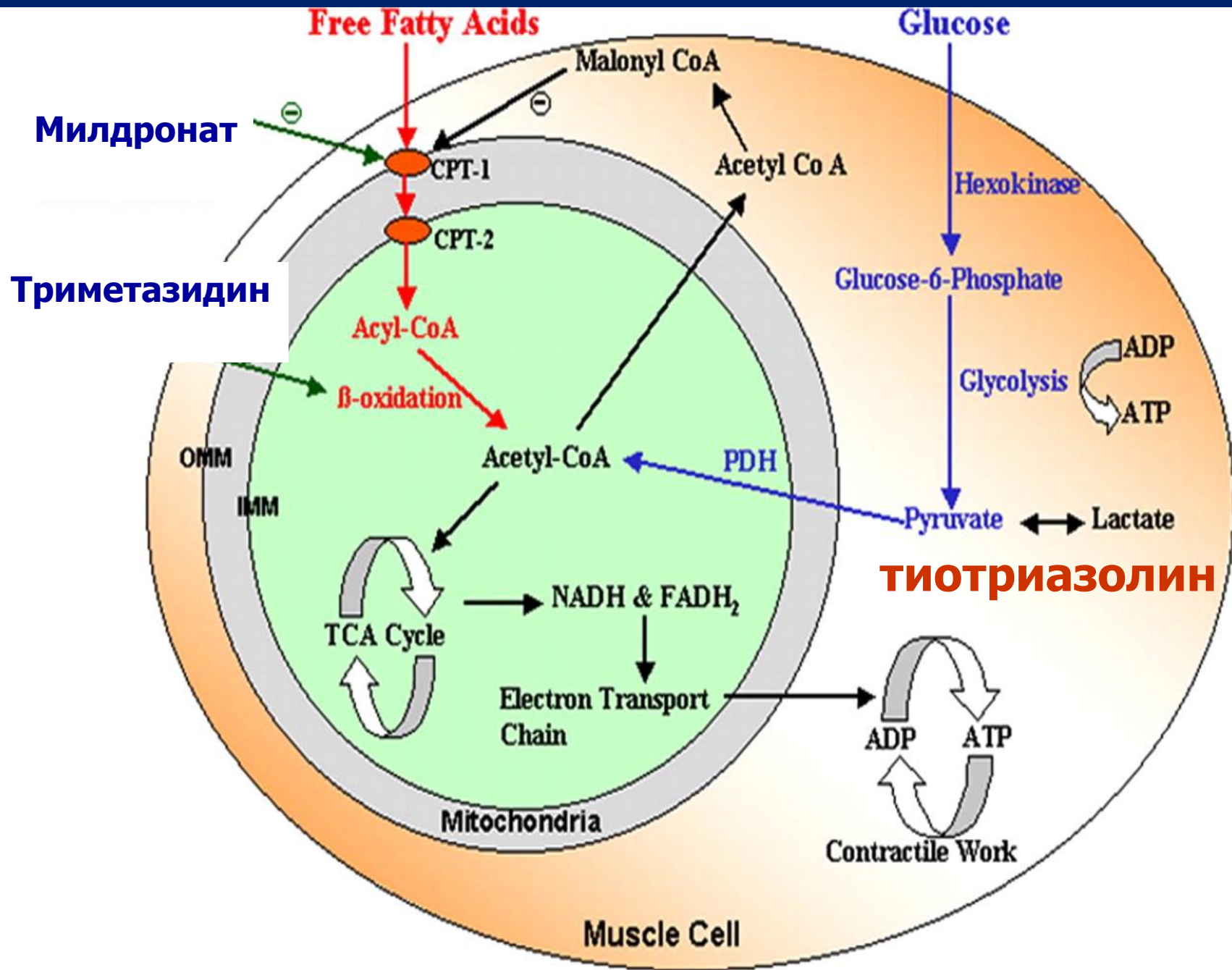
**ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ  
СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ (ТРИМЕТАЗИДИН,  
РАНОЛАЗИН),**

**ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КАРНИТИН-  
ПАЛЬМИТИНОВОГО КОМПЛЕКСА,  
ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ПОСТКПЛЕНИЕ ЖИРНЫХ  
КИСЛОТ В МИТОХОНДРИИ (МИЛДРОНАТ )**

**ПРЕПАРАТЫ, ЗАМЕЩАЮЩИХ МАКРОЭРГИ (АТФ,  
РИБОКСИН).**







# Тиотриазолин

- Усиливает компенсаторную активацию анаэробного гликолиза
- Снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ
- Тормозит образования активных форм кислорода, промежуточных и конечных продуктов окисления жирных кислот



# РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КОЛИЧЕСТВО И КАЧЕСТВО СУБСТРАТА ОКИСЛЕНИЯ И ЕГО ДОСТУПНОСТЬ;
- ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНИЦИАТОРЫ ОКИСЛЕНИЯ, В ЧАСТНОСТИ, НА СОСТОЯНИЕ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ;
- ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- МЕХАНИЗМЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ НИЗКОЕ СОДЕРЖАНИЕ O<sub>2</sub> В ТКАНЯХ;

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

- ФЕРМЕНТЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА, КАТАЛАЗА И ДР.);
- СИСТЕМЫ, УТИЛИЗИРУЮЩИЕ ПЕРЕКИСНЫЕ ПРОДУКТЫ (ГЛУТАТИОН-ПЕРОКСИДАЗА, ГЛУТАТИОН-РЕДУКТАЗА И ДР.);
- ПЕРЕХВАТЧИКИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (МЕТИОНИН, ГИСТАМИН И Т.Д.)
- БИОАНТИОКСИДАНТЫ (ТОКОФЕРОЛ, УБИХИНОН, ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И ДР.);

СКОРОСТЬ ОКИСЛЕНИЯ ПОДДЕРЖИВАЕТСЯ НА ПОСТОЯННОМ УРОВНЕ СЛОЖНОЙ, МНОГОСТУПЕНЧАТОЙ СИСТЕМОЙ РЕГУЛЯЦИИ

# Свойства антиоксидантов:

- ❑ замедляют процессы старения и износа клеточных мембран и самих клеток, а следовательно, и всего организма в целом
- ❑ повышают устойчивость к воздействию радиации и других вредных факторов внешней среды
- ❑ усиливают иммунитет
- ❑ нормализуют функции сердечно-сосудистой и нервной систем
- ❑ обладают антиканцерогенным действием.



# Классификация антиоксидантов:

- 1. Антирадикальные средства ("скэвинджеры" - от англ. "scavengers" - мусорщики):
  - 1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), b-каротин (провитамин А), убихинон (убинон).
  - 1.2. Синтетические препараты: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).
- 2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы: супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.
- 3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит) , антигипоксанты .

Основными показаниями к применению антиоксидантов являются избыточно активированные процессы СРО, сопровождающие различную патологию.



# **Антиоксидантный механизм действия Тиотриазолина**

- 1. Активизирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, антиперекисный фермент – глутатионпероксидазу**
- 2. Способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – токоферола**
- 3. Активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ**
- 4. Тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции ПОЛ в патологически измененных тканях, защищая структурно-функциональную целостность мембран гепато- и кардиомиоцитов.**





# Фармакологические СВОЙСТВА

**ТИОТРИАЗОЛИН - препарат, обладающий:**

- антиоксидантной
- противоишемической
- мембраностабилизирующей
- антиаритмической
- иммуномодулирующей
- противовоспалительной
- холатостимулирующей
- противовирусной
- стимулирующей регенерацию клеток активностью.



# Тиотриазолин - обладает следующими эффектами:

<b>Кардиопротекторными</b>	<b>Гепатопротекторными</b>
<b>антиоксидантным</b>	<b>антиоксидантным</b>
<b>противоишемическим</b>	<b>противоишемическим</b>
<b>мембраностабилизирующим</b>	<b>мембраностабилизирующим</b>
<b>иммуномодулирующим</b>	<b>иммуномодулирующим</b>
<b>антиангинальным</b>	<b>противовоспалительным</b>
<b>антиаритмический</b>	<b>холатостимулирующим</b>
<b>кардиопротективным</b>	<b>гепатопротективным</b>



# Показания как кардиопротектора

- ❑ Острый инфаркт миокарда (крупно- и мелкоочаговый)
- ❑ Постинфарктная стенокардия
- ❑ Стабильная стенокардия напряжения (I-IV функц. классы)
- ❑ Постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз
- ❑ Наджелудочковые аритмии



# Показания

## Показания как гепатопротектора

- Хронический активный гепатит;
- Хронический персистирующий гепатит;
- Хронический холестатический гепатит;
- Желчекаменная болезнь;
- Печеночная недостаточность у больных с механической желтухой различной этиологии.
- Холецистит.



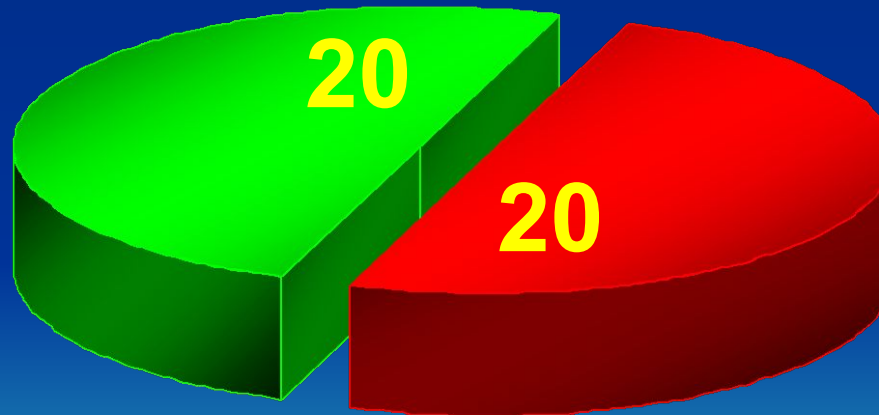
# Показатели эффективности метаболической терапии в эксперименте и клинике:

1. уменьшение частоты и выраженности ангинозных приступов;
2. увеличение толерантности к физическим нагрузкам;
3. снижение дозы нитроглицерина;
4. ограничение и уменьшение зоны некроза (при инфаркте миокарда);
5. уменьшение частоты аритмий;
6. снижение функционального класса сердечной недостаточности;
7. увеличение выживаемости больных.



# Клиническая характеристика больных с диагнозом «острый Q-инфаркт миокарда»

40 БОЛЬНЫХ



## Базисная терапия

Нитраты  
Бета-блокаторы  
Аналгетики

Антиаритмические препараты  
(по требованию)

## Базисная терапия

+

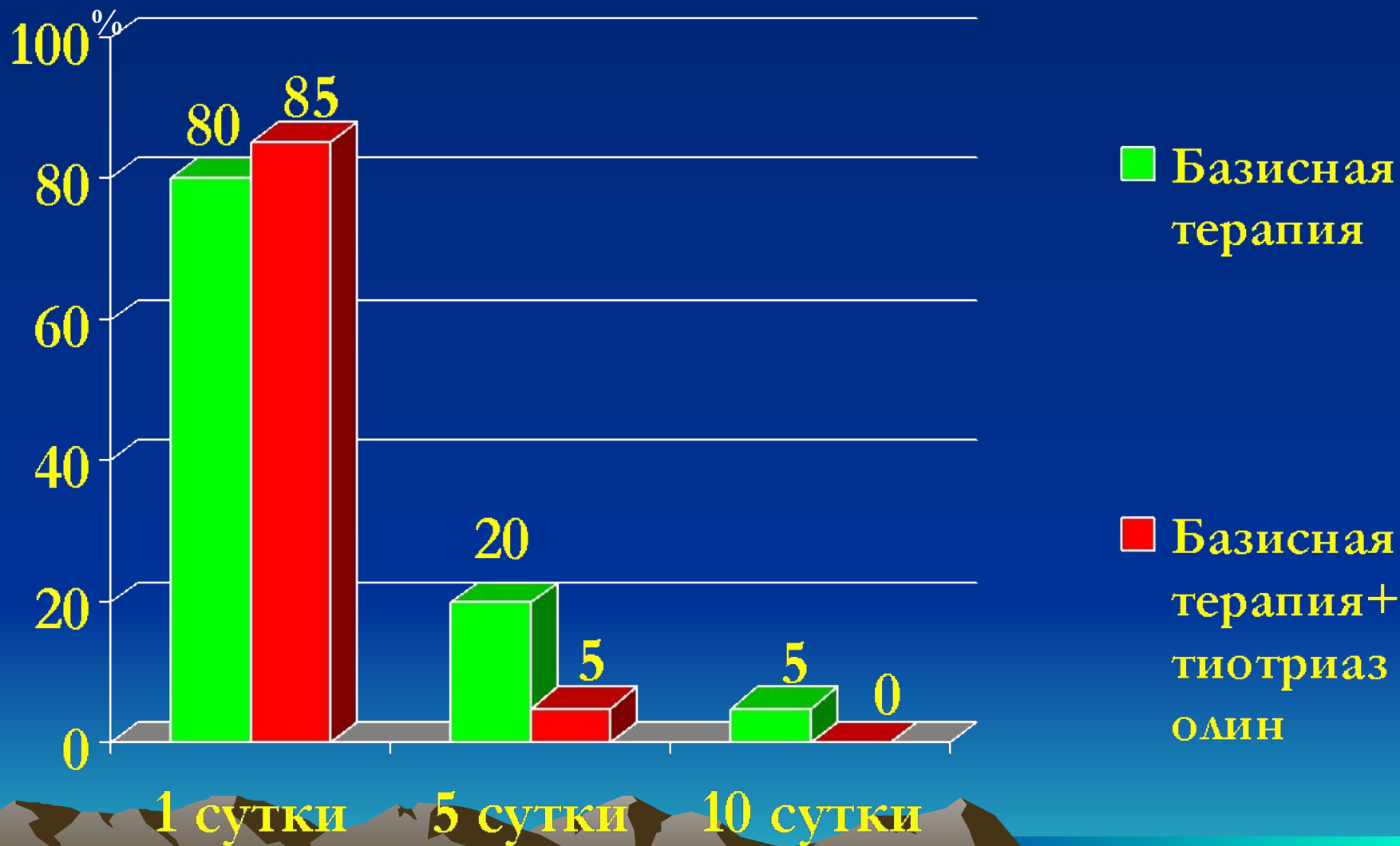
Тиотриазолин

**по схеме:**

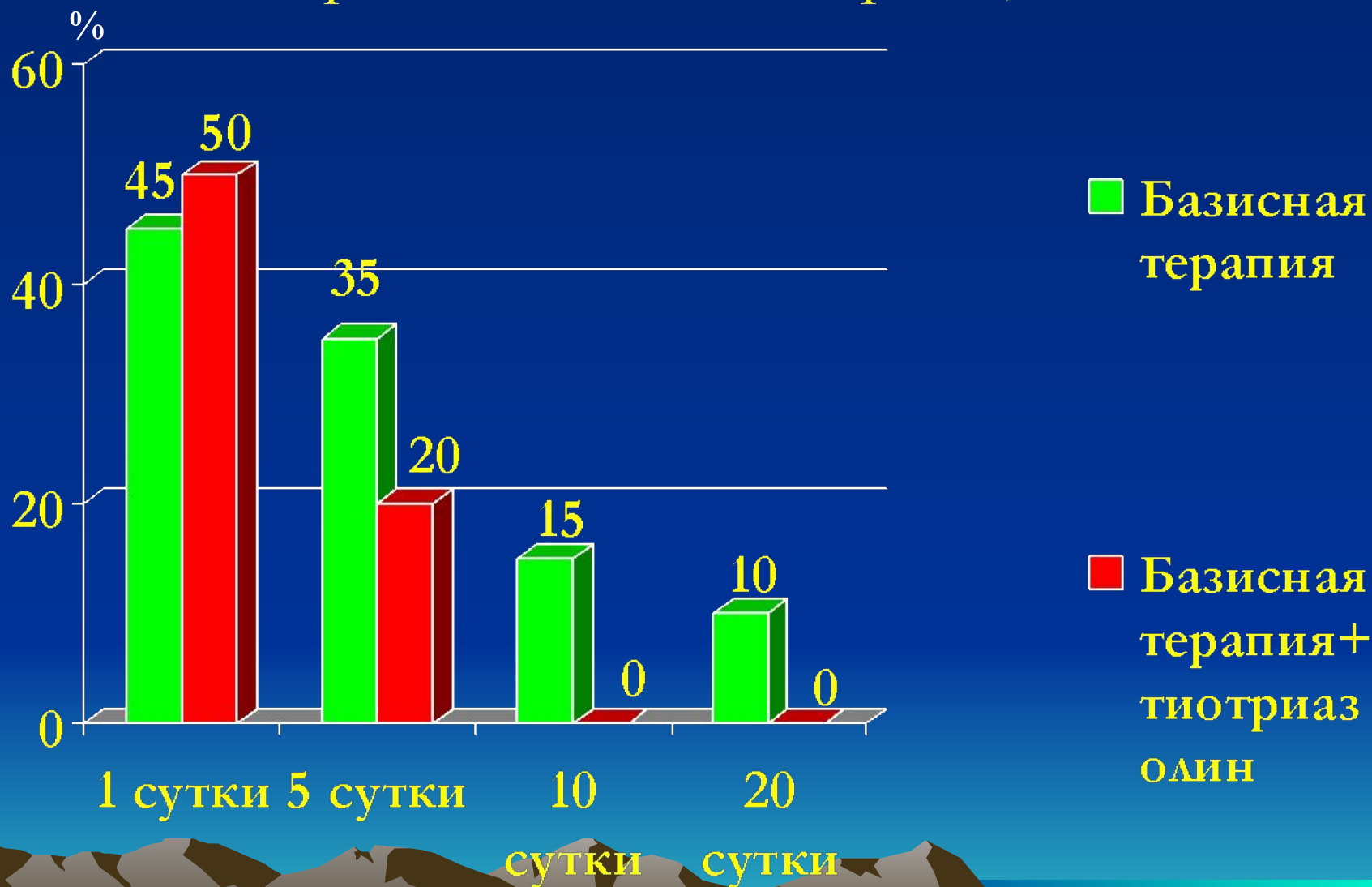
с 1-го по 5-й день по 2 мл 1% раствора в/м три раза в день;

с 6-го по 20-й день по 1 табл. 3 раза в день (300 мг)

# Динамика болевого синдрома



# Частота возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций

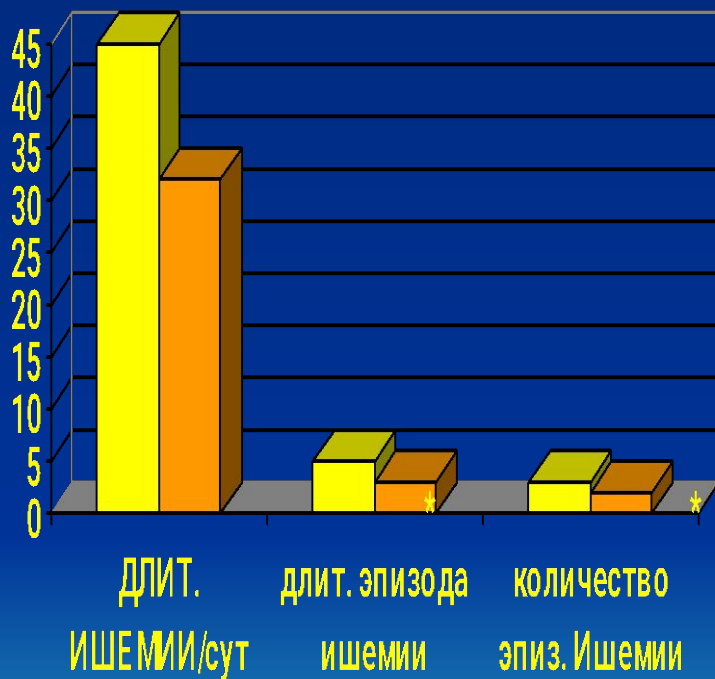




# Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у больных с нестабильной стенокардией в процессе лечения с включением тиотриазолина (основная группа) и без (контрольная группа) (Свищенко Е.П. и соавт. 2009)

## БОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ

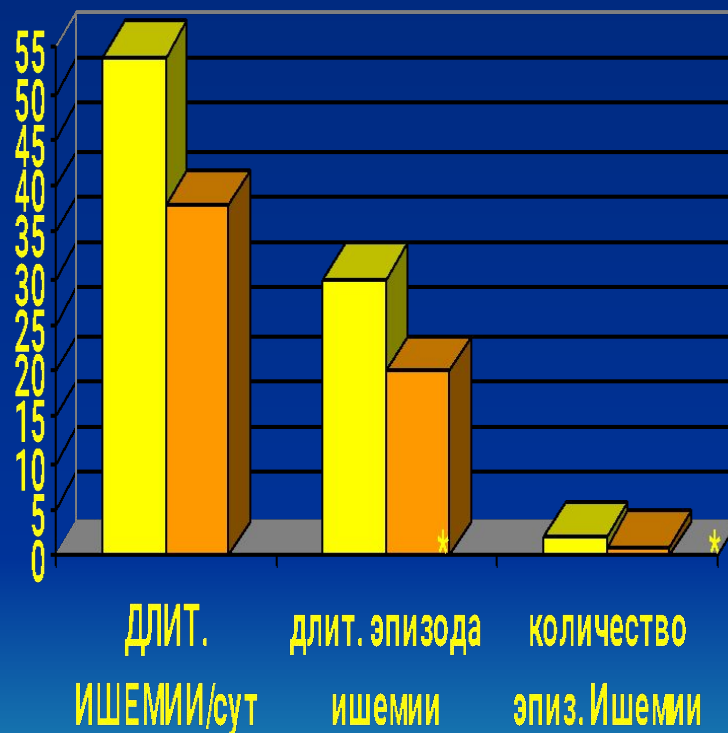
дельта %



■ тиотриазолин ■ контроль

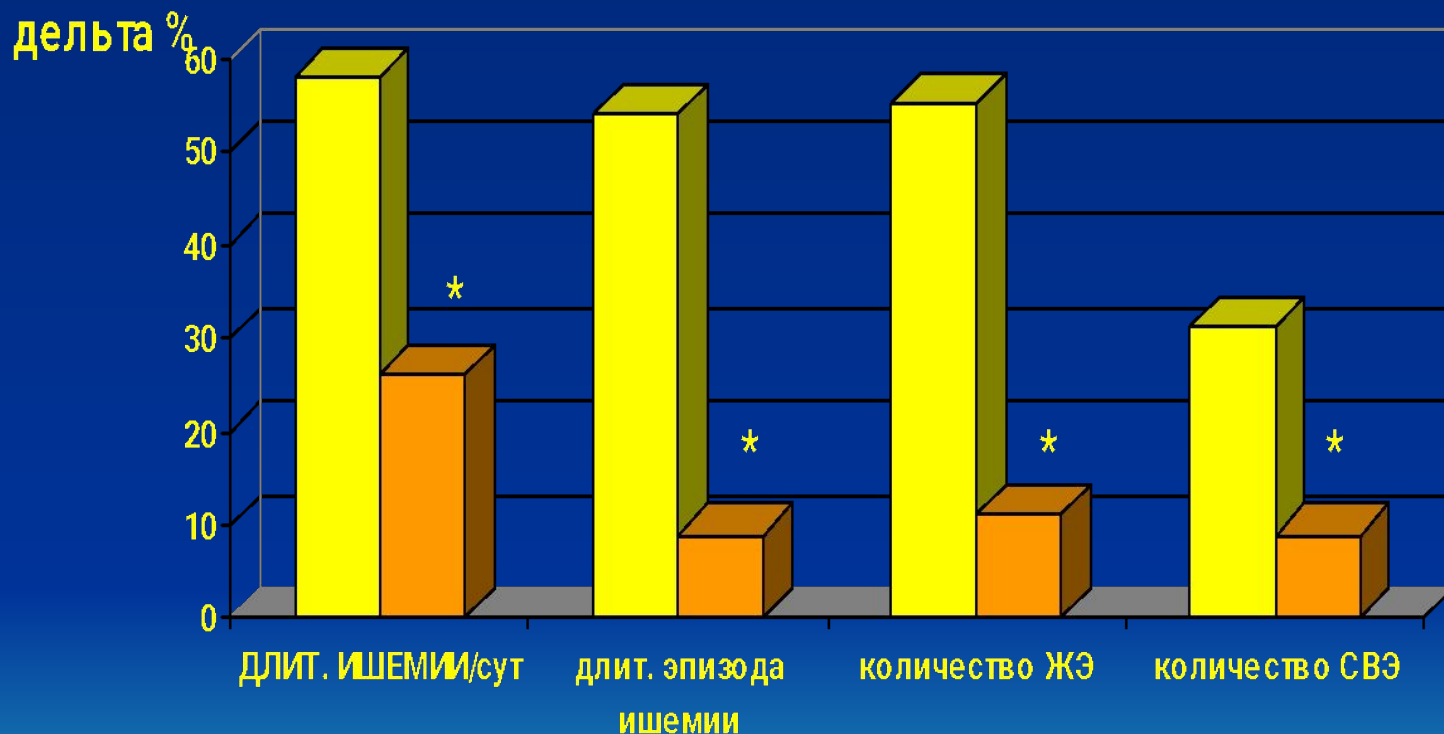
## БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ

дельта %



■ тиотриазолин ■ контроль

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИБС (ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА) (Нетяженко В.З. и соавт., 2009)



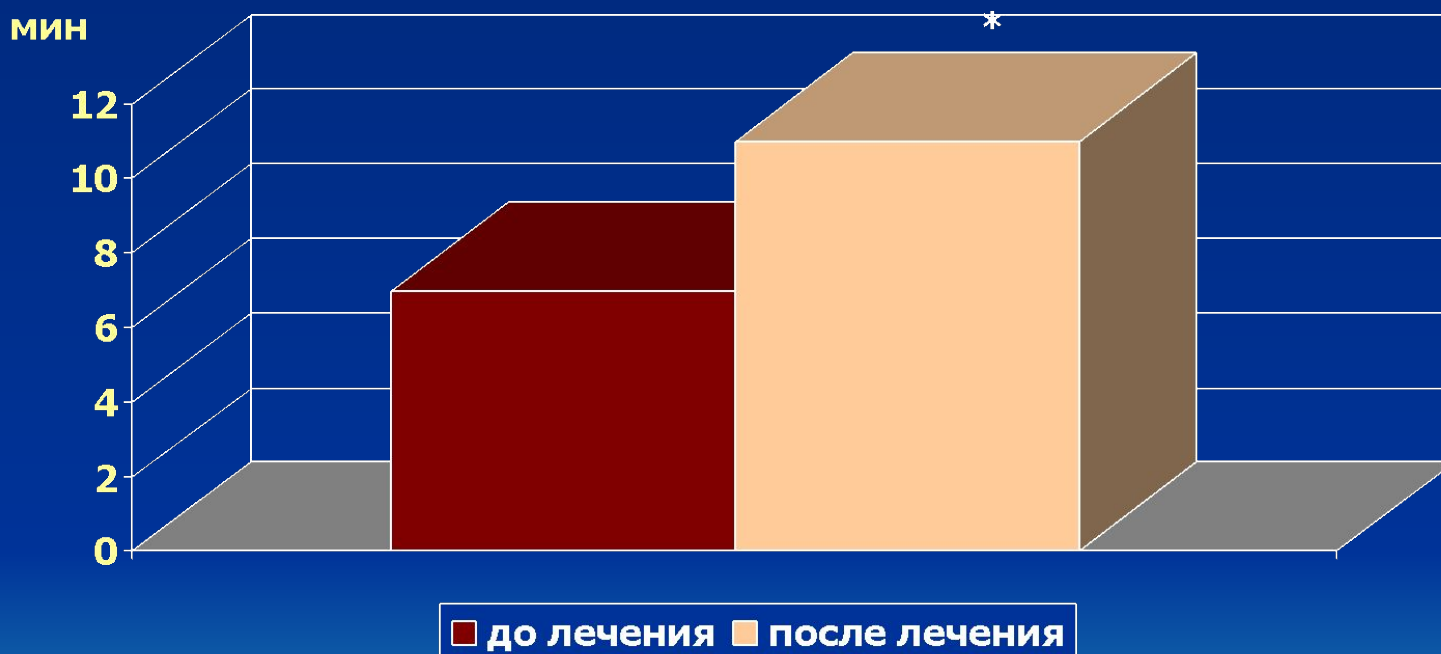
■ тиотриазолин ■ базисная терапия

# АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Длительность терапии: 3 месяца

Базисная терапия: бета-адреноблокаторы

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕСТА С ДФН



48% пациентов терапия тиотриазолином способствовала  
уменьшению Ф.К. стабильной стенокардии

# АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРИАЗОЛИНА У БОЛЬНЫХ ИБС СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Длительность терапии: 3 месяца

Базисная терапия: бета-адреноблокаторы

## ВРЕМЯ СУТОЧНОЙ ИШЕМИИ



# Сравнительная эффективность Тиотриазолина и Рибоксина (по данным тредмил-теста) у больных ИБС пожилого возраста.



# Сравнительная эффективность Тиотриазолина и Рибоксина (по данным суточного мониторинга ЭКГ) у больных ИБС пожилого возраста.



*“Сердце больше, чем насос. Оно также орган, который требует энергии для метаболизма.*

*Болезнь обмена, ишемия, должна идеально лечиться метаболической терапией”*

*L.  
Opie*



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**



**ЛЮБВИ ВАМ !**