

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Голованова Е. В., Колечкина И. А.

ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Несмотря на значительные достижения современной гепатологии в разработке методов диагностики хронических диффузных заболеваний печени (ХЗП), проблема эффективного лечения пациентов с этой патологией остается сложным и нерешенным вопросом. Практическому врачу трудно разобраться, какие из огромного количества существующих на сегодняшний день фармакологических средств наиболее эффективны для лечения пациентов с ХЗП. Поэтому поиск и изучение эффективности новых лекарственных препаратов, способных предупреждать прогрессирование заболевания, является актуальной проблемой современной гепатологии.

Известно, что в патогенезе ХЗП различной этиологии большую роль играет активация перекисного окисления липидов с высвобождением большого количества свободных радикалов. Роль оксидативного стресса доказана при неалкогольной жировой болезни печени и алкогольном поражении печени.

Алкогольная болезнь печени (АБП) является важной социальной и медицинской проблемой. За последние 20 лет уровень смертности от цирроза печени коррелирует с уровнем потребления алкоголя. По данным ЦНИИГ, в 2011 году среди всех больных с хроническими заболеваниями печени 20% составили пациенты с алкогольной болезнью печени, при этом доля хронического гепатита (ХГ) составляет 12% среди всех ХГ, а доля алкогольных циррозов печени (ЦП) — более 56% среди всех больных с ЦП.

Алкогольная болезнь печени — хроническое, прогрессирующее воспалительно-дегенеративное поражение печени, развивающееся в результате токсического воздействия этанола при длительном его употреблении в значительных дозах. Лишь 10% этанола выводится через почки и легкие, остальная часть метаболизируется в печени с помощью алкогольдегидрогеназы и микросомальных ферментов (микросомальная этанол-окисляющая система — МЭОС).

Вследствие метаболизма этанола (превращения его в основной метаболит — ацетальдегид с последующим превращением в ацетат или ацетил-коэнзим-А) в клетках происходит сдвиг

окислительно-восстановительных процессов в сторону восстановительных реакций.

К токсическим эффектам ацетальдегида относятся:

- инициацию перекисного окисления липидов (повреждение клеточных мембран, нарушение их транспортной функции);
- ингибирование окислительного дезаминирования аминокислот, синтеза альбумина;
- нарушение полимеризации тубулина и функций микротрубочек цитоскелета, образование «гиалина» или телец Мэллори;
- баллонную дистрофию гепатоцитов, некроз клеток, образование мегамитохондрий, хемотаксис нейтрофилов;
- активацию клеток, продуцирующих коллаген (фиброгенез);
- нарушение метаболизма кофакторов ферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина Е.

Печень является органом, наиболее тяжело поражающимся при алкоголизме. Окислительный стресс под воздействием токсического действия ацетальдегида ведет к подавлению синтеза белка в гепатоцитах, активации перекисного окисления липидов и снижению углеводного, липидного и других форм обмена. Ослабляется глюконеогенез и усиливается синтез жирных кислот. В процессе микросомального перекисного окисления образуются потенциально опасные свободные радикалы при сниженном содержании эндогенных веществ (в первую очередь глутатиона), их нейтрализующих.

Таким образом, патогенетически обоснованным при АБП является применение лекарственных препаратов с антиоксидантным действием.

Сравнительно недавно на фармацевтическом рынке России появился новый препарат с антиоксидантным механизмом действия — тиотриазолин, производимый фармацевтической корпорацией «Артериум» (Украина). Препарат оказывает многочисленные фармакологические эффекты, раскрытые достаточно подробно в опытах *in vitro* и *in vivo* [1–4]. Действие тиотриазолина обусловлено наличием в его структуре тиольной группы, которая придает всей молекуле высокие восстанавливающие

свойства и способность принимать электроны от активных форм кислорода и других нестойких соединений, при этом атом серы переходит из двух- в четырехвалентное состояние.

Тиотриазолин блокирует окислительный стресс как на начальных этапах, так и в развернутой стадии. Благодаря наличию тиольной группы он является «ловушкой» активных форм кислорода, таких как супероксид и пероксинитрит, конкурируя за них с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны, оргanelл и ядра, препятствуя обратимой и необратимой модификации белковых молекул. Благодаря наличию третичного азота в молекуле тиотриазолина препарат связывает избыток ионов водорода. Химическая структура молекулы тиотриазолина позволяет блокировать окислительную модификацию белков, активировать антиоксидантные ферменты супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, способствует более экономному расходованию эндогенных антиоксидантов, предупреждает превращение ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу и образование АФК, снижает утечку электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий и образование супероксидного аниона [1; 2; 5; 7–10].

Мембраностабилизирующий эффект также обусловлен антиоксидантным эффектом препарата, в результате которого мембраны клеток в большей степени сохраняют свои физико-химические свойства: пластичность, текучесть, проницаемость, сохранение трансмембранного потенциала. Тиотриазолин способствует активации анаэробного и в большей степени аэробного пути окисления глюкозы (за счет активации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и пируваткиназной активности), что обуславливает восстановление пула макроэргов даже в условиях глубокой гипоксии и снижает степень лактат-ацидоза в клетке [6–9].

Таким образом, оказывая антиоксидантный эффект, тиотриазолин предотвращает разрушение гепатоцитов, снижает степень жировой инфильтрации и распространения центрлобулярных некрозов печени, способствует процессам репаративной регенерации гепатоцитов, нормализует в них белковый, углеводный, липидный и пигментный обмен [3; 4; 10]. Кроме этого, увеличивается скорость синтеза и выделения желчи, нормализуется ее химический состав. Результаты клинических исследований подтвердили высокую эффективность тиотриазолина при ХЗП. На фоне лечения у пациентов значительно снижаются уровни маркеров воспалительного процесса: лейкоцитоз, С-реактивный белок и сиаловые кислоты.

В стране производителя опыт применения тиотриазолина в гастроэнтерологии насчитывает более 15 лет, что свидетельствует о его эффективности, безопасности и востребованности на фармацевтическом рынке. Многочисленные медицинские публикации свидетельствуют о том, что тиотриазолин

имеет достаточные обоснования для лечения пациентов с хроническими гепатитами токсической (в том числе алкогольной) этиологии и циррозами печени. Кроме этого, в исследованиях показана его эффективность при острых вирусных гепатитах и других ХЗП [11–16].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения тиотриазолина у больных с АБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение тиотриазолином получали 35 больных с алкогольной болезнью печени, из них 28 мужчин и 7 женщин, средний возраст больных составил $46,7 \pm 12,3$ года. Стадия хронического гепатита диагностирована у 6 больных, цирроза печени — у 29. Среди больных с ЦП тяжесть заболевания оценивалась с использованием шкалы Чайльд-Пью. Класс А установлен 14 пациентам, В — 6, С — 9 больным.

Лечение тиотриазолином проводилось в два этапа:

1-й этап — внутривенное капельное введение раствора в дозе 25 мг (4 мл) ежедневно в течение 5 дней,

2-й этап — внутрь по 2 таблетки (0,1 г) 3 раза в день в течение 15 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К окончанию лечения тиотриазолином все больные отметили улучшение самочувствия в виде снижения слабости, повышения аппетита, уменьшения выраженности исходно существующих диспепсических явлений (рис. 1).

По окончании первого этапа лечения отмечена положительная динамика в уровне цитолитического синдрома, при этом отличия аспарагиновой трансаминазы (АСТ) были достоверны (рис. 2). Снизились также уровни билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). К окончанию лечения (через 20 дней) отмечено снижение уровней обеих трансаминаз, билирубина, ферментов холестаза (рис. 2–4). Уровень протромбинового индекса существенно не изменился. Несколько возросла концентрация альбумина в сыворотке крови (рис. 5), что свидетельствует об улучшении белково-синтетической функции печени.

У двух больных на первое введение препарата внутривенно отмечена реакция в виде озноба и головокружения. Симптомы купированы немедленным прекращением инфузии препарата, введением антигистаминных препаратов. В последующем эти пациенты были исключены из исследования. У всех больных, продолживших и закончивших курс лечения, побочных действий не отмечено.

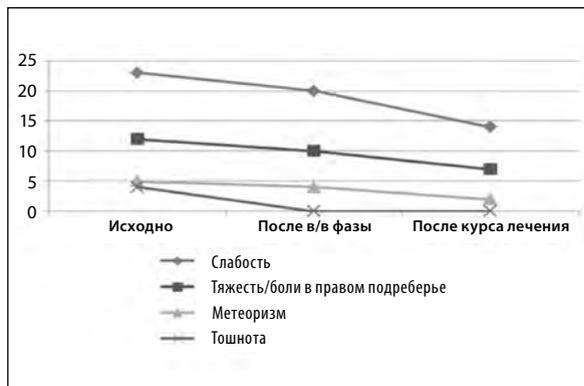


Рис. 1. Динамика частоты выявления (число больных) клинических проявлений АБП на фоне лечения тиотриазолином (n = 35)

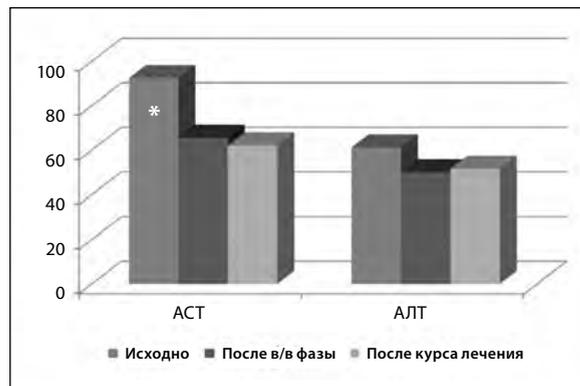


Рис. 2. Динамика показателей цитолитического синдрома (ед/л) у больных с АБП на фоне лечения тиотриазолином (n = 35); * p < 0,05. АЛТ — аланиновая трансамидаза.

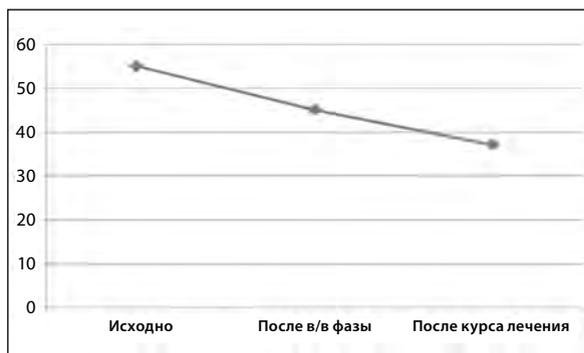


Рис. 3. Динамика уровня билирубина (мкмоль/л) у больных с АБП на фоне лечения тиотриазолином (n = 35)

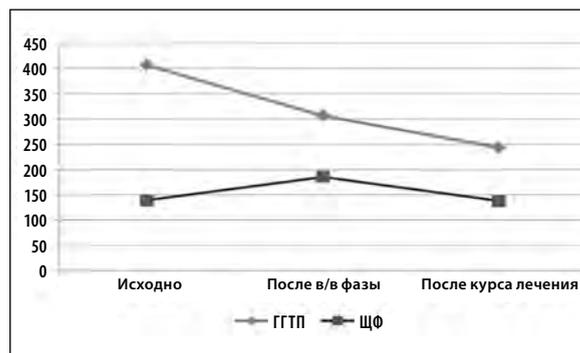


Рис. 4. Динамика показателей холестатического синдрома (ед/л) у больных с АБП на фоне лечения тиотриазолином (n = 35) ЩФ — щелочная фосфатаза.

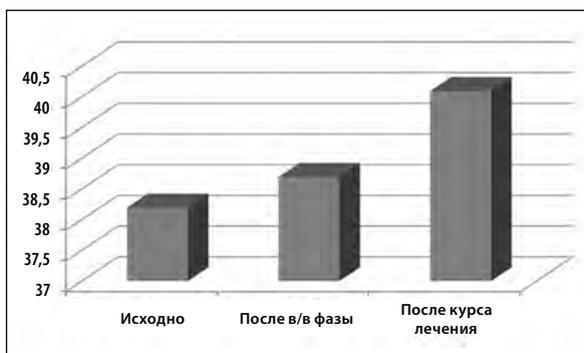


Рис. 5. Динамика показателей белково-синтетической функции печени (альбумин, г/л) у больных с АБП на фоне лечения тиотриазолином (n = 35)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение тиотриазолина при лечении больных с алкогольной болезнью печени сопровождается положительной динамикой клинико-биохимической активности заболевания: регрессией клинических симптомов, значительным снижением выраженности цитолитического синдрома, улучшением белково-синтетической функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина/И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин и соавт. // Новости медицины и фармации. — 2007. — №2 (206).
2. Визир А.Д., Дунаев В.В., Мазур И.А. и др. Тиотриазолин. — Запорожье: НПО Фарматрон. — 1996. — 27 с.
3. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение/И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. — Запорожье, 2005. — 156 с.

4. Циркунов В. М. Фармакологические эффекты Тиотриазолина в гепатологической клинике // Рецепт. — 2008. — № 1. — С. 69–74.
5. Визир А. Д. Тиотриазолин — создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине/Визир А. Д., Визир В. А., Дунаев В. В., Мазур И. А. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. — Вип. 8. — С. 3–11.
6. Дунаев В. В., Белай И. М., Мазур И. А., Тишкин В. С. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 70–73.
7. Дунаев В. В., Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Стец В. Р. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 73–81.
8. Беленичев И. Ф. Некоторые аспекты противоишемического действия тиотриазолина в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения/Беленичев И. Ф., Мазур И. А., Коваленко С. И. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. — Вип. 8. — С. 43–48.
9. Береговая Е. Г. Влияние на катионно-транспортные функции биомембран как основа антиаритмического действия тиотриазолина // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2002. — Вип. 8. — С. 49–52.
10. Дунаев В. В., Белай И. М., Мазур И. А., Тишкин В. С. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. ст. — Запоріжжя, 2002. — Вип. 8. — С. 70–73.
11. Самогальская О. Е. Эффективность тиотриазолина в различных дозах при хронических диффузных заболеваниях печени // Современ. гастроэнтерол. — 2006. — № 2 (28). — С. 34–39.
12. Конакова О. В. Використання тиотриазоліну у лікуванні дітей, хворих на гострий вірусний гепатит/Укр. міжвідомча збірка «Дитячі інфекції». — Киев: Знання, 2001. — С. 96–102.
13. Конакова О. В. Клініко-патогенетичне значення морфометричних показників еритроцитів периферійної крові, систем перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту при вірусних гепатитах у дітей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Киев, 2002. — 20 с.
14. Бабаджанян Е. И. Применение тиотриазолина при хронических гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 3. — С. 12–13.
15. Гусак И. В. О клинических испытаниях препарата тиотриазолин при эндотоксическом поражении печени. (Клинический отчет представлен в Фармакологический комитет). — ХНИИОНХ, 1992.
16. Козько В. М., Мишенін В. А., Винокурова О. М. Использование тиотриазолина в комплексном лечении больных острыми вирусными гепатитами // Врачеб. практика. — 2000. — № 3. — С. 42–46.