

Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума

В.А. Приходько^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

С.В. Оковитый^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А

Резюме

Экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между хроническими патологиями печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В патогенезе заболеваний обеих групп важную роль играют оксидативный и нитрозативный стресс, что обуславливает рациональность применения антиоксидантных средств у коморбидных пациентов. В настоящем обзоре приведена фармакологическая характеристика и обобщена доказательная база эффективности и безопасности морфолиния тиазотата – препарата, обладающего антиоксидантной, эндотелиопротективной и антигипоксической активностью, – у больных с заболеваниями печени, ССЗ и их сочетаниями. *In vitro* морфолиния тиазотат выступает в качестве сквенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза. Экспериментально установлено, что препарат нормализует работу нитроксидергической системы и повышает биодоступность NO, превосходя по эффективности его прямые донаторы, повышает эффективность энергопродукции при ишемии за счет стимуляции гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, поддержки аэробного клеточного дыхания и ингибирования β-окисления жирных кислот. Плейотропные эффекты соединения включают снижение уровней атерогенных фракций липидов крови, уменьшение локального и системного воспаления, поддержание целостности клеточных мембран и снижение чувствительности β₁-адренорецепторов миокарда к катехоламинам. Данные клинических исследований с включением больных кардиологического профиля свидетельствуют о положительном влиянии морфолиния тиазотата на электро- и эхокардиографическую картину сердца, частоту и длительность эпизодов ишемии, частоту нарушений ритма, потребность в приеме нитратов и переносимость физических нагрузок. У пациентов с заболеваниями печени (неалкогольная жировая болезнь, алкогольная болезнь, лекарственные поражения) препарат способствует уменьшению проявлений астенического синдрома, снижению уровней сывороточных маркеров цитолиза и холестаза, индекса стеатоза печени и количественных предикторов риска ССЗ. Имеющиеся данные позволяют рекомендовать морфолиния тиазотат для лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистой коморбидностью.

Ключевые слова: морфолиния тиазотат, антиоксиданты, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические заболевания печени, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;18(23):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders

Veronika A. Prihodko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovity^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

² Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

Abstract

Experimental, clinical, and epidemiological data suggest a strong connection between chronic liver disease and cardiovascular disease (CVD). Oxidative and nitrosative stress is a major pathogenetic mechanism shared between the two groups of diseases, which is the rationale behind the use of antioxidants in patients with comorbidities. This review presents a pharmacological profile and summarizes the evidence for the effectiveness and safety of morpholinium tiazotate, an antioxidant, endothelium-protective, and antihypoxic agent, in patients with liver diseases, CVD, and combinations thereof. *In vitro*, morpholinium tiazotate scavenges reactive oxygen and nitrogen species, slows down the use of endogenous antioxidants, inhibits pro-inflammatory macrophage polarization and cell apoptosis. Experimental studies have found this drug to stabilize the nitroxidergic system

and improve NO bioavailability to a greater extent than direct NO donors, and increase the effectiveness of energy production in ischemia via stimulating glycolysis and citric acid cycle, sustaining aerobic cellular respiration, and inhibiting fatty acid β -oxidation. The compound's pleiotropic effects include the decrease in atherogenic serum lipid fraction levels, local and systemic inflammation, maintenance of cell membrane integrity, and desensitization of myocardial β_1 adrenergic receptors to catecholamines. Clinical trials in CVD patients evidence that morpholinium tiazotate improves the electro- and echocardiographic parameters, decreases the number and duration of ischemic episodes, frequency of cardiac arrhythmias, need for nitrate use, and physical exercise tolerance. In subjects with liver disease (non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease), the drug reduces the symptoms of asthenia, decreases serum levels of cytotoxicity and cholestasis biomarkers, fatty liver index, and quantitative cardiovascular risk predictors. Current evidence supports the use of morpholinium tiazotate for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular comorbidities.

Keywords: morpholinium tiazotate, antioxidants, non-alcoholic fatty liver disease, chronic liver disease, cardiovascular disease

For citation: Prikhodko VA, Okovityi SV. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(23):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как печеночное проявление мультисистемной метаболической дисфункции, что подчеркивает ее тесную взаимосвязь не только с прямыми печеночными осложнениями, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1, 2]. Произошедшая в последние годы оптимизация диагностических критериев НАЖБП привела к включению в них наличия не только собственно стеатоза печени, но и не менее одного фактора кардиометаболического риска [3, 4]. Установлено, что при НАЖБП намного чаще, чем в общей популяции, встречаются факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Такие пациенты подвержены двукратно-му сердечно-сосудистому риску (ССР) вне зависимости от наличия других факторов риска, более тяжелому течению ССЗ и более высокой прогнозируемой смертности от острого коронарного синдрома (ОКС) [5, 6].

Многолетний анализ экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных позволил однозначно признать НАЖБП важнейшим независимым фактором риска развития, течения и исхода ССЗ, которые, в свою очередь, отягощают существующую патологию печени. Несмотря на то, что у 10–25% пациентов болезнь переходит в стадию стеатогепатита (НАСГ), характеризующегося более агрессивным течением и риском исхода в цирроз печени (ЦП), терминальную печеночную недостаточность и/или гепатоцеллюлярный рак, именно сердечно-сосудистые события являются ведущей причиной смерти больных НАЖБП [7]. В свою очередь, заболевания гепатобилиарной системы входят в число наиболее часто встречаемых сопутствующих патологий у пациентов кардиологического профиля [8]. Общность и взаимосвязь физиологических и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и печени нашли отражение в концепции так называемого гепатокардиального континуума, или оси «сердце-печень», сформулированной с целью оптимизации стратегий терапии соответствующих заболеваний [9].

В качестве основного патогенетического механизма, связывающего болезнь печени и ССЗ, рассматриваются

развитие и прогрессирование атеросклероза, происходящие вследствие нарушения липидного обмена, хронического вялотекущего системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного и нитрозативного стресса [6]. Кроме того, оксидативный и нитрозативный стресс, приводящий к повреждению мембран гепатоцитов, избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов, развитию эндотелиальной дисфункции, является важным механизмом прогрессирования НАЖБП [10, 11]. Исходя из мультисистемности и коморбидности НАЖБП, оптимальный фармакотерапевтический профиль применяемых для лечения этого заболевания препаратов должен включать не только влияние на выраженность и/или прогрессирование стеатоза, воспаления и фиброза печени, но и снижение кардиометаболических рисков пациента.

ОКСИДАТИВНЫЙ И НИТРОЗАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И МИОКАРДА

В условиях оксидативного стресса образующийся из L-аргинина оксид азота (NO) под действием супероксид-аниона переходит в высокореактивный пероксинитрит, повреждающий клеточные структуры и биомолекулы. Снижение биодоступности NO с одновременным увеличением уровней вазоконстрикторов (тромбоксана A_2 , эндотелина-1, ангиотензина II, липопероксидов) приводит к сужению просвета сосудов, адгезии лейкоцитов, развитию локальной воспалительной реакции, гиперпролиферации гладкомышечных клеток, прогрессированию атерогенеза и формированию гиперкоагуляционного и протромбогенного состояния. Оксидативный и нитрозативный стресс приводят к ремоделированию сосудистой стенки, хронической гипоперфузии, гипоксии и гипотрофии ткани, осложняемым местным и системным субклиническим воспалением и нарушением процессов регенерации [12, 13].

Оксидативный и нитрозативный стресс в печени приводят к нарушению внутренней гемодинамики в результате дисрегуляции функциональных связей между поврежденными гепатоцитами, синусоидальными

эндотелиоцитами, звездчатыми клетками и клетками Купфера [12]. Ухудшение портальной гемодинамики, в свою очередь, обуславливает нарушение процессов регенерации, метаболизма гепатоцитов и регуляции фиброгенеза, что усугубляется уже механическим сдавливанием кровеносных сосудов в результате развития локального воспаления и фиброза печени. При этом гиперпродукция NO индуцибельной NO-синтазой на фоне оксидативного стресса приводит не к компенсации нарушений микроциркуляции, а к образованию высокореактивных цитотоксических интермедиатов и отложению маркерного соединения нитротирозина [12]. Основные межклеточные взаимодействия в печени в условиях оксидативного и нитрозативного стресса отражены на *рис. 1*.

Эндотелиальная дисфункция также рассматривается как основной и один из наиболее ранних механизмов развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений, атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В миокарде эндотелиальная дисфункция сопровождается хронической ишемией и гипоксией, нарушением проницаемости мембран и метаболизма, повреждением ДНК и гибелью кардиомиоцитов, прогрессированием коронаросклероза, стенозированием коронарных артерий и образованием тромбов [14].

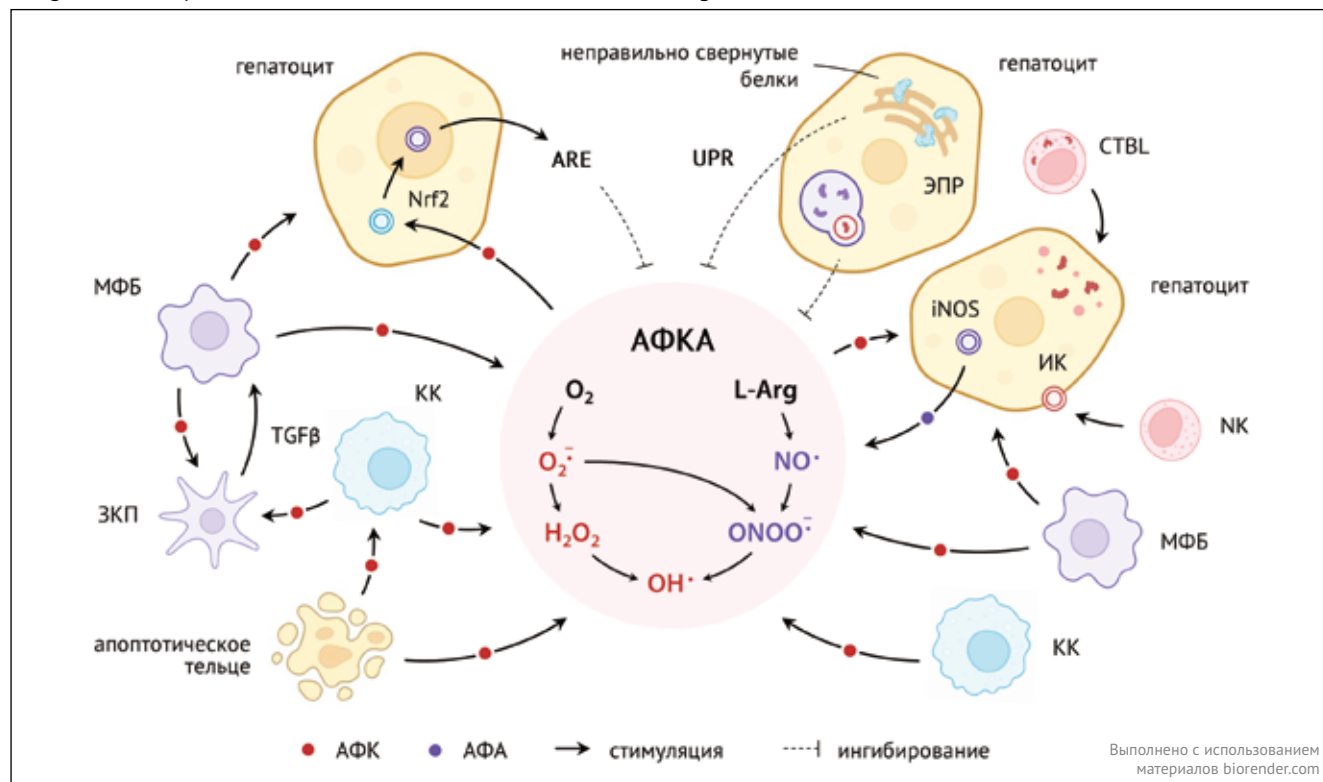
Таким образом, оксидативный и нитрозативный стресс как ведущие факторы развития эндотелиальной дисфункции являются важным звеном патогенеза

и потенциальной терапевтической мишенью, общими для хронических поражений печени и ССЗ. В число средств, демонстрирующих в экспериментах на животных эндотелиопротективный эффект за счет подавления реакции нитрозативного стресса, входят ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), антагонисты рецепторов эндотелина типа А (амбризентан), транскрипционного фактора NF-κB (куркумин), фузина (CXCR4) (плериксафор), агонисты рецептора α, активируемого пероксисомным пролифератором (PPARα) (пириниксовая кислота), ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения (MLK3), промоторы сигнальных путей киназ-1/2, регулируемых внеклеточным сигналом, и протеинкиназы B (Erk1/2/Akt) (хонокиол, аденовирусные конструкции), а также моноклональные антитела к амфотерину (HMGB1), рецептора-2 к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR2), васкулярной молекуле-1 клеточной адгезии (VCAM1) и ангиопоэтину-2 [15].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА

Морфолина тиазотат (морфолин-4-ия 2-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетат) – органическая соль, производное гетероциклов морфолина (тетрагидро-1,4-оксазина) и 1,2,4-триазола. Фармакологической активностью обладает анионный компонент соединения – тиазотная (тиазотовая) кислота. Особую важность в ее структуре имеет тиоэфирный фрагмент,

- **Рисунок 1.** Основные межклеточные взаимодействия в печени в условиях оксидативного и нитрозативного стресса
- **Figure 1.** Principal intercellular communications in the liver during oxidative and nitrosative stress



МФБ – миофибробласт, ЗКП – звездчатая клетка печени, Nrf2 – ядерный фактор эритроидного происхождения-2, TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β, КК – клетка Купфера, ARE – элементы антиоксидантного ответа, UPR – ответ на развернутые белки, АФКА – активные формы кислорода и азота, АФК – активные формы кислорода, АФА – активные формы азота, ЭПР – эндоплазматический ретикулум, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, CTBL – цитотоксический В-лимфоцит, ИК – иммунный комплекс, НК – естественный киллер.

выступающий в роли восстановителя и акцептора электронов от активных форм кислорода и азота (АФКА), при этом переходя в сульфинильную группу и образуя соответствующий сульфоксид [16]. В экспериментах *in vitro* морфолина тиазотат в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} моль/л значимо снижал концентрацию таких АФКА, как супероксид-радикал и пероксинитрит [17]. За счет высокой реакционной способности тиоэфирного фрагмента морфолина тиазотат конкурирует за восстановление АФКА с тиольными группами метионино-вых и цистеиновых остатков белков, предупреждая их необратимую окислительную модификацию. Включение в антирадикальные реакции морфолина тиазотата позволяет замедлить расход эндогенных антиоксидантов, таких как α -токоферол, а также сохранить активность важнейших ферментов [16]. Так, применение препарата в экспериментах предотвращало окисление и утрату функции регуляторных доменов Na^+/K^+ -аденозинтрифосфат (АТФ)-азы, а также окислительную трансформацию ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу [17].

Посредством вышеописанного механизма морфолина тиазотат препятствует окислению в том числе тиоредоксина-1 [18] – цистеинсодержащей оксидоредуктазы (тиолдисульфидредуктазы), участвующей в регуляции активности NF- κ B. В окисленном состоянии тиоредоксин-1 опосредует связывание NF- κ B с ДНК и тем самым – индукцию его провоспалительных эффектов, а также способствует преимущественной поляризации макрофагов в сторону фенотипа M1, характеризующегося провоспалительной активностью [19]. Кроме этого, окисленные тиоредоксины принимают участие в запуске апоптоза клетки по внутреннему пути митоген-активируемой протеинкиназы-5 (MAPK5/ASK1) [20].

Важной особенностью морфолина тиазотата является наличие эндотелиопротективного эффекта, реализуемого за счет нормализации работы сердечно-сосудистой нитроксидергической системы. В эксперименте на крысах, подвергнутых внутриутробной гипоксии, морфолина тиазотат сдвигал баланс между изоформами NO-синтазы в сторону эндотелиальной, что сопровождалось снижением накопления нитротирозина и повышением уровней метаболитов NO в миокарде. При этом препарат превосходил по эффективности прямой донатор NO L-аргинин, что, вероятно, служит подтверждением его способности не только увеличивать продукцию NO, но и облегчать его мембранный транспорт, тем самым повышая биодоступность [14]. Аналогичные данные были получены в исследовании на изолированных артериях крыс с использованием модели гипоксии *ex vivo* [13].

Антигипоксические свойства морфолина тиазотата связывают с наличием в структуре его молекулы цикла 1,2,4-триазола (пирродиазола), содержащего два третичных атома азота [17]. Морфолина тиазотат стимулирует гликолиз за счет сдвига равновесия реакции, катализируемой лактатдегидрогеназой (ЛДГ), в сторону образования пирувата из лактата, нормализации активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (первого фермента пентозофосфатного пути), а также скэвенджинга

и подавления образования АФКА. Интенсификация гликолитических путей и, как следствие, реакций цикла трикарбоновых кислот и электронтранспортной цепи (ЭТЦ) в условиях ишемии позволяет повысить эффективность энергопродукции, оптимизировать расход кислорода, сохранить клеточные резервы гликогена и предупредить накопление избыточных количеств лактата [17, 18].

При использовании глюкозы в качестве основного энергосубстрата замедляются процессы β -окисления жирных кислот (ЖК), что приводит к уменьшению продукции высокореактивных недоокисленных интермедиатов, способных повреждать клеточные структуры. Кроме этого, морфолина тиазотат способен селективно ингибировать митохондриальную β -кетотиолазу (3-кетоацил-коэнзим А (КоА)-тиолазу) – фермент, катализирующий заключительную стадию β -окисления ЖК, – что роднит его с другим известным кардиопротектором-антигипоксантом триметазидином [17, 21].

Помимо вышеперечисленного, морфолина тиазотат способен стимулировать работу митохондриального малат-аспартатного челнока, что подтверждается повышением активности малатдегидрогеназы и уровней малата, аспартата и глутамата *in vitro* [17]. Активация этого механизма, обеспечивающего снабжение ЭТЦ водородом в составе восстановленного никотинамидадениндинуклеотида, позволяет поддерживать сопряжение гликолиза и клеточного дыхания, что дополнительно повышает эффективность энергопродукции и предупреждает образование АФКА. Кроме этого, увеличение скорости работы малат-аспартатного челнока сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА, который в условиях ишемии используется для синтеза свободных ЖК [22].

ДРУГИЕ ВИДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Плейотропные эффекты морфолина тиазотата, наблюдаемые в экспериментальных и клинических исследованиях, могут быть обусловлены как его антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, так и сравнительно малоизученными альтернативными механизмами действия [21]. Преимущественно с уменьшением выраженности оксидативной модификации ЛПНП, а также сокращением пула свободных ЖК в печени связывают определенный гиполипидемический эффект препарата, который включает снижение уровней общего холестерина, триацилглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышение доли липопротеинов высокой плотности в липидном спектре крови [23]. Способность тормозить ПОЛ-зависимые реакции синтеза простагландинов и лейкотриенов, наряду с регуляцией транскрипционной активности NF- κ B, лежит в основе противовоспалительного эффекта морфолина тиазотата [18]. Благодаря ингибированию ПОЛ препарат также поддерживает целостность клеточных мембран, способствует нормализации чувствительности мембранных рецепторов и протекания трансмембранных процессов [22].

Морфолиния тиазотат снижает чувствительность β_1 -адренорецепторов к катехоламинам, что поддерживает сократительную функцию сердечной мышцы и предупреждает развитие нарушений ритма [16]. В основе этого явления может лежать защита от окисления тиольных групп активного центра мембранной $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы кардиомиоцитов, обеспечивающая ее стабилизацию и, как следствие, уменьшение внутриклеточных уровней кальция [24]. Данные о механизмах действия и фармакологической активности морфолиния тиазотата отражены на рис. 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данные клинических исследований (КИ) свидетельствуют об эффективности морфолиния тиазотата в качестве вспомогательного средства фармакотерапии ИБС (стабильной стенокардии и ОКС), ХСН, АГ, аритмий и доксорубициновой кардиомиопатии. Включение препарата в алгоритмы комплексной терапии стабильной стенокардии, ОКС, ХСН и сердечных аритмий является целесообразным с позиций минимизации затрат с сохранением эффективности [25].

Стабильная ИБС. По данным анализа подгрупп нерандомизированного проспективного КИ, включившего суммарно 4 423 пациента с различными ССЗ, 30-дневный курс лечения с добавлением морфолиния тиазотата (600 мг/д) позволил достоверно уменьшить выраженность симптоматики и снизить потребность в приеме нитратов у лиц с различными вариантами ИБС ($n = 3\,418$) [8]. При этом препарат значительно уменьшал количество эпизодов депрессии сегмента ST на электрокардиограмме по сравнению с базисной терапией, что было расценено как исчезновение признаков безболевого ишемии

миокарда у 34,5% из 333 больных. Включение препарата в схемы терапии также приводило к статистически значимому уменьшению ФК по данным клинической оценки и велоэргометрии [8]. В мультицентровом рандомизированном сравнительном КИ (600 мг/сут) морфолиния тиазотат и триметазидин (60 мг/сут) продемонстрировали равную эффективность по влиянию на симптомы заболевания, показатели велоэргометрии и потребность в нитроглицерине [26].

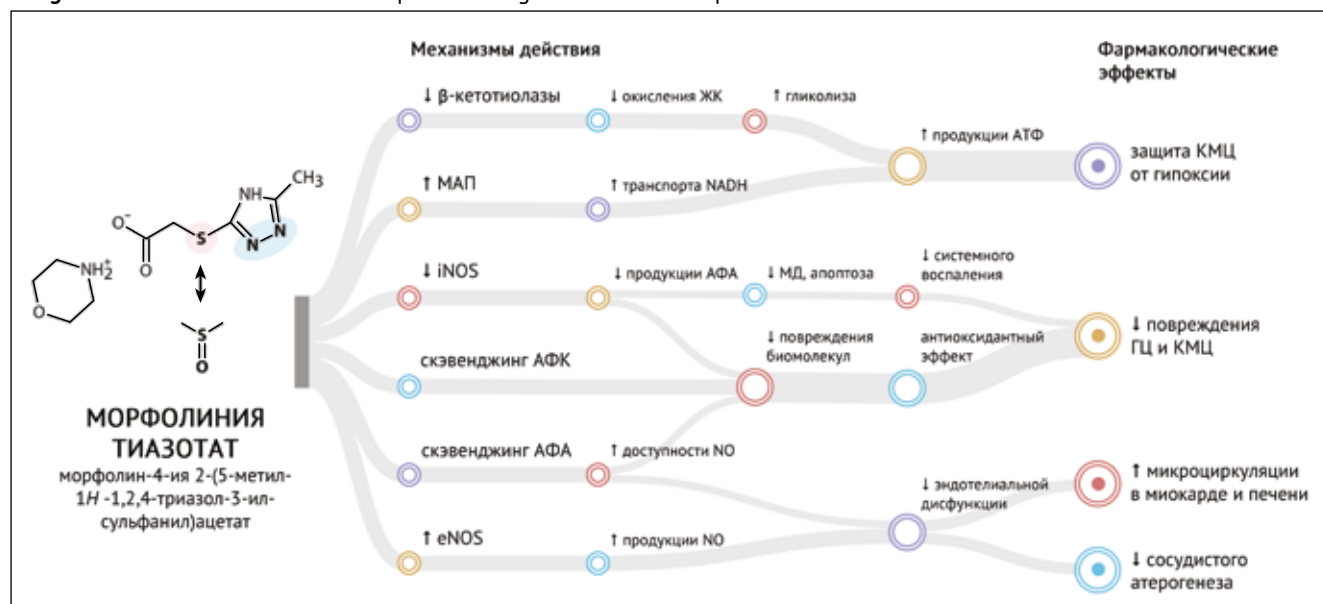
У пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III ФК ($n = 60$) добавление морфолиния тиазотата курсом в 24 нед. сопровождалось значимым изменением молекулярного профиля антиоксидантной защиты [27], а его включение в состав комплексной терапии ИБС также значимо повышало качество жизни больных ИБС по шкалам анкеты MOS SF-36 и Ноттингемского профиля здоровья [28].

В нескольких КИ было показано, что длительная терапия морфолиния тиазотатом также оказывает положительное влияние на показатели центральной и периферической гемодинамики и липидный состав крови у больных со стабильными формами ИБС и гиперхолестеринемией [29].

У больных с ИБС в сочетании с АГ 2-й или 3-й степени ($n = 93$) добавление морфолиния тиазотата (300 мг/д) к схеме гипотензивной и гиполипидемической терапии значимо снижало частоту ангинозных приступов, повышало диастолическую функцию ЛЖ, улучшало сосудодвигательную функцию эндотелия. Показано, что у пациентов с АГ тиотриазолин существенно улучшает гемодинамику в сосудах миокарда, глаз, головного мозга, почек, что, предположительно, в значительной мере связано с улучшением функционального состояния эндотелия [30].

Проведенный в 2015 г. метаанализ 9 проспективных контролируемых КИ, включивших суммарно 918 пациентов

● **Рисунок 2.** Механизмы действия и фармакологические эффекты морфолиния тиазотата
● **Figure 2.** Mechanisms of action and pharmacological effects of morpholinium tiazotate



МАП – малат-аспартатный переносчик, iNOS – индуцибельная NO-синтаза, АФК – активные формы кислорода, АФА – активные формы азота, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, ЖК – жирные кислоты, NADH – восстановленный никотинамиддениндинуклеотид, МД – митохондриальная дисфункция, АТФ – аденозинтрифосфат, КМЦ – кардиомиоциты, ГЦ – гепатоциты.

обоих полов с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), показал, что использование морфолина тиазотата парентерально и перорально курсами от 14 сут. увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [31].

ОКС. В мультицентровом рандомизированном КИ с участием 100 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST добавление морфолина тиазотата (100 мг в/в 3 раза в день × 7 дней, затем 100 мг в/м 2 раза в день × 7 дней) значимо снижало суммарную суточную продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых аритмий, уменьшало конечный систолический объем (КСО), увеличивало фракцию выброса (ФВ) и значения ударного индекса, а также повышало общую эффективность лечения по сравнению с базисной терапией [32]. По данным проведенного в 2015 г. метаанализа 7 КИ, включивших суммарно 495 пациентов с ОКС, добавление морфолина тиазотата к средствам базисной терапии значимо увеличивает ФВ и переносимость физических нагрузок, уменьшает КСО, частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, частоту желудочковых и наджелудочковых аритмий [33].

ХСН. В крупном контролируемом КИ у пациентов с ХСН (n = 730) как преобладающим клиническим синдромом курсовой прием морфолина тиазотата в дополнение к базисной терапии способствовал переходу от ФК III к более низкому ФК примерно у 36% больных [8].

Добавление морфолина тиазотата к базисной терапии ХСН II или III ФК у больных сахарным диабетом II типа (СДII) (n = 74) способствовало повышению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению выраженности клинических проявлений, повышению толерантности к физическим нагрузкам, а также препятствовало прогрессированию дилатации ЛЖ по сравнению с плацебо. По мнению авторов исследования, именно больные с сочетанием ХСН ишемической этиологии и СДII являются категорией лиц, у которых использование данного препарата представляется наиболее целесообразным [34].

Аритмии. Установлено, что в механизме противоаритмического действия морфолина тиазотата существенную роль играют антиишемический эффект и влияние на транспорт катионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} через клеточные мембраны [35]. У пациентов кардиологического профиля на фоне базисной терапии с добавлением морфолина тиазотата значимо снижалось общее число нарушений ритма, частота суправентрикулярных экстрасистол и потенциально опасных экстрасистол (частая желудочковая экстрасистолия, аллоритмия, пробежки желудочковой тахикардии, политопная экстрасистолия), что имеет положительное прогностическое значение при ИБС [8].

Лекарственные поражения миокарда. Доклинические и клинические исследования выявили способность морфолина тиазотата при курсовом введении предупреждать или уменьшать формирование доксорубициноиндуцированной кардиомиопатии [35, 36]. Препарат

значимо снижал активность общей и миокардиальной креатинфосфокиназы, уровни тропонина I и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP), улучшал электро- и эхокардиографическую картину сердца, уменьшал выраженность одышки и отеочного синдрома при кардиомиопатии, вызванной доксорубицином у больных неходжкинскими лимфомами (n = 21) [36].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

НАЖБП. По данным постмаркетингового исследования, морфолина тиазотат способствует уменьшению проявлений астенического синдрома, улучшению или почти полной нормализации уровней маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (γ -глутамилтрансферазы), оказывает определенное положительное влияние на параметры липидного спектра крови у больных НАЖБП, фиброзом печени стадий F0–F3 [37]. В пилотном наблюдательном исследовании «ТРИГОН-1» (n = 30) выявлено положительное воздействие тиотриазолина на показатели клинико-биохимической активности НАЖБП (включая уровень трансаминаз, индекс стеатоза печени (FLI)) и выраженность предикторов риска ССЗ (ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, СРБ) [38].

Целесообразным считается парентеральное введение 100 мг/сут препарата на протяжении 5–10 дней с дальнейшим переходом на прием внутрь таблетированной формы (300–600 мг/сут) с общей длительностью курса от 2 нед. [39, 40]. У больных хроническими диффузными заболеваниями печени различной (алкогольной, вирусной, вирусно-алкогольной, неалкогольной) этиологии показана достоверно большая эффективность схем введения препарата с начальной (на парентеральном этапе) дозой 100 мг/сут, нежели 50 мг/д [41].

Алкогольная болезнь печени (АБП). В рандомизированном КИ добавление морфолина тиазотата к схеме базисной терапии у больных острым алкогольным гепатитом (n = 67) способствовало более быстрому снижению активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уменьшало уровни общего и непрямого билирубина, а также повышало общую эффективность лечения по данным клинической, биохимической и инструментальной оценки [40]. Прием препарата также оказывает положительное влияние на процессы биосинтеза белка, что характеризуется восстановлением уровня общего белка и альбумина в крови у больных АБП [42]. Имеется ограниченный опыт применения морфолина тиазотата при ЦП (класс В по Чайлду – Пью) [43].

Лекарственные поражения печени. Морфолина тиазотат оказывал гепатопротекторное действие у больных (n = 50), длительно получавших антибактериальные препараты [44], а также повышал эффективность комбинации препаратов расторопши и эссенциальных фосфолипидов для коррекции проявлений гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов (n = 50) [45]. Кроме этого, монотерапия морфолина тиазотатом уменьшала выраженность синдрома цитолиза у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапию по протоколам с включением доксорубина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона и ритуксимаба (n = 50) [36].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Использование препарата, действие которого направлено на коррекцию общих звеньев патогенеза при болезнях печени (в частности, НАЖБП) и ССЗ или высоком ССР, позволяет избежать проблемы избыточной фармакотерапии и связанных с ней рисков, что особенно важно в контексте поликомпонентности существующих схем лечения большинства ССЗ [10]. Согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (2021 г.), морфолиния тиазотат может быть рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью с уровнем убедительности рекомендации С и уровнем достоверности доказательств 3. Как и в случае изолированной патологии печени, рекомендуется двухэтапная схема терапии: в течение первых 5 дней препарат вводится в/в капельно в дозе 100 мг/сут, затем принимается внутрь в суточной дозе 600 мг на протяжении 20–30 дней [10].

У больных в остром периоде ОИМ на фоне НАЖБП на стадиях стеатоза и стеатогепатита (n = 60) добавление морфолиния тиазотата к базисной терапии оказывало противовоспалительное и эндотелиопротективное действие, что отражалось снижением уровней С-реактивного белка, нитрит- и нитрат-анионов в плазме крови. Наибольшая эффективность лечения наблюдалась при использовании комбинации препарата с эссенциальными фосфолипидами [46]. При стабильной ИБС, сочетанной с НАЖБП (n = 60), морфолиния тиазотат способствовал уменьшению проявлений астенического синдрома, частоты приступов стенокардии и нормализации уровней АЛТ, АСТ, γ -глутамилтранспептидазы, общего холестерина и триглицеридов, а также повышал толерантность пациентов к физическим нагрузкам [47].

На 1-м этапе мультицентровой наблюдательной программы «ТРИГОН» (ТРИ Главных Объекта Наблюдения), инициированной НОГР, было установлено, что курсовая монотерапия морфолиния тиазотатом у больных НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза, холестаза и цитолиза в печени, оказывает гиполипидемический

и противовоспалительный эффекты, а также улучшает значения многих предикторов ССЗ (индекс стеатоза печени (FLI), длина комплекса QT, толщина комплекса интима-медиа, толщина межжелудочковой перегородки и др.) [38]. Пероральный прием морфолиния тиазотата на протяжении 28 дней также снижал уровни печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинкиназы и ЛДГ, уменьшал содержание атерогенных фракций холестерина в крови и повышал качество жизни пациентов с гепатокардиальными проявлениями состояния после перенесенного COVID-19 (n = 40) [48].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Как показывают результаты КИ, морфолиния тиазотат обладает хорошей переносимостью у пациентов различных возрастных групп и вызывает минимальное число побочных эффектов. Терапия морфолиния тиазотатом в КИ в дозах 300–600 мг/д не сопровождалась отрицательными изменениями уровней артериального давления, частоты сердечных сокращений, параметров центральной гемодинамики, показателей общего и биохимического анализа крови [29]. По данным пострегистрационного надзора, действительная частота нежелательных реакций на препарат составляет 0,0027% и 0,0011% для таблетированной и инъекционной форм соответственно [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов, способных корректировать оксидативный и нитрозативный стресс, является патогенетически обоснованным у пациентов, коморбидных по заболеваниям печени и ССЗ. Такие средства могут быть перспективны в рамках фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума, а возможности и особенности их применения при различных вариантах коморбидности требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях.



Поступила / Received 28.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

1. Маевская МВ, Ивашкин ВТ, Ивашкин КВ, Луньков ВД, Люсина ЕО, Зозуля ВН, Лещенко ВИ. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):109–117. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000122>. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000122>.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
3. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *J Hepatol*. 2021;74(6):1455–1471. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.045>.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
5. Оганов РГ, Денисов ИН, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Захарова НВ, Болдуева СА и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
6. Ливзан МА, Гаус ОВ, Николаев НА, Кролевец ТС. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая*

- гастроэнтерология. 2019;170(10):57–65. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
- Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevets TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65>.
7. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168–e185. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153>.
 8. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. *Медицинские новости*. 2013;(9):69–74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rfolqb>. Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. Usage of thiotriazolinum in outpatient practice: experience and prospects. *Meditsinskie Novosti*. 2013;(9):69–74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rfolqb>.
 9. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street. *Cells*. 2020;9(3):567. <https://doi.org/10.3390/cells9030567>.
 10. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 11. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
 12. Ермолова ТВ, Ермолов СЮ, Сологуб ТВ, Карев ВЕ, Добкес АЛ. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;150(2):183–191. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xuxalb>. Ermolova TV, Ermolov SY, Sologub TV, Karev VE, Dobkes AL. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):183–191. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xuxalb>.
 13. Bielenichev IF, Maslennikov SO, Dobrelia NV, Khromov OS, Holovakha ML, Ryzhenko VP et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol*. 2024;16(2):122–131. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862>.
 14. Попазова О, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Oksenykh V, Kamysnyy A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. *Biomedicines*. 2023;11(10):2854. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854>.
 15. Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa CM, Kyrou I, Siasos G, Randeava HS et al. Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells*. 2022;11(16):2511. <https://doi.org/10.3390/cells11162511>.
 16. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Новости медицины и фармации*. 2007;(21–22). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>. Voloshin N.A., Vizir V.A., Voloshina I.N. Clinical use of thiotriazolin for the treatment of cardiovascular diseases. *News of Medicine and Pharmacy*. 2007;(21–22). (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162>.
 17. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Тиотриазолин, тидарон в лечении сердечно-сосудистой патологии*. Запорожье: Печатный Мир; 2012. 300 с.
 18. Потупчик Т, Веселова О, Эверт Л, Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолин® в кардиологической практике. *Врач*. 2015;(5):52–54. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>. Potupchik T, Veselova O, Evert L, Averyanova O. The cytoprotector Thiotriazolin® in cardiology practice. *Vrach*. 2015;(5):52–54. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-05-14>.
 19. Muri J, Thut H, Feng Q, Kopf M. Thioredoxin-1 distinctly promotes NF-κB target DNA binding and NLRP3 inflammasome activation independently of TxnIP. *Elife*. 2020;9:e53627. <https://doi.org/10.7554/eLife.53627>.
 20. Masutani H, Ueda S, Yodoi J. The thioredoxin system in retroviral infection and apoptosis. *Cell Death Differ*. 2005;12(Suppl. 1):991–998. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401625>.
 21. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. *Вестник фармации*. 2007;(4):55–59. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uuiisy>. Kozlovskiy VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. The novel cytoprotector thiotriazoline. *Vestnik Farmatsii*. 2007;(4):55–59. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uuiisy>.
 22. Беленичев ИФ, Визир ВА, Мамчур ВИ, Курята АВ. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;21(1):118–128. Режим доступа: <https://repo.dma.dp.ua/3965/1/155856-340673-1-PB.pdf>. Bielenichev IF, Vizir VA, Mamchur VYu, Kuriata OV. Place of thiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019;21(1):118–128. (In Russ.) Available at: <https://repo.dma.dp.ua/3965/1/155856-340673-1-PB.pdf>.
 23. Белай ИМ, Красько НР, Цыс АВ, Демченко ВА, Белай АИ, Остапенко АО. Эффективность метаболитотропного средства при атеросклерозе. В: Пименов ОФ, Шульга ЛИ, Щубанова НА, Огарь С, Бурьян КО, Супрун ЕВ и др. (ред.). *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матеріали II науково-практичної інтернет-конференції з міжнародним участием. Харків, 27 апреля 2018 г.* Харьков: НФаУ; 2018. С. 323–327. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xwrfjr>.
 24. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП, Сероухова ОП. Цитопротектор Тиотриазолин®. Основные механизмы действия, фокус на энергообеспечение клеток. *Рецепт*. 2008;(3):85–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qovknf>. Kozlovskiy VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP, Seroukhova OP. The cytoprotector Thiotriazolin®. Main mechanisms of action, focus on the energy supply of cells. *Recipe*. 2008;(3):85–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qovknf>.
 25. Макаренко ОВ. Фармакоэкономічна оцінка використання кардіологічного препарату Тіотриазолін®. *Медицина неотложных состояний*. 2014;(8):53–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tuacsz>. Makarenko OV. Pharmacoeconomic evaluation of using cardiological drug Thiotriazolin. *Emergency Medicine*. 2014;8(63):53–57. (In Ukr.) Available at: <https://elibrary.ru/tuacsz>.
 26. Кадин ДВ, Чумак БА, Филиппов АЕ, Шустов СБ. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. *Кардиология*. 2015;55(8):26–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ulqnvx>. Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Thiotriazoline in the treatment of stable angina II–III functional class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ulqnvx>.
 27. Кастанаян АА, Карташова ЕА, Железняк ЕИ. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):84–90. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90>. Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90>.
 28. Карташова ЕА, Кастанаян АА, Нажева МИ, Жулитов АЮ, Железняк ЕИ. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25–30. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>. Kartashova EA, Kastanayan AA, Nazheva MI, Zhulitov AYU, Zheleznyak EI. Effectiveness of thiotriazoline in complex therapy of ischemic heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2016;15(3):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-25-30>.
 29. Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. *Кардиология*. 2016;56(1):86–92. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vlzmvy>. Savina NM. The possibility of using myocardial cytoprotector thiotriazoline in cardiology practice. *Kardiologiya*. 2016;56(1):86–92. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vlzmvy>.
 30. Касымов СЗ, Бахшалиев АБ, Алиева БА, Насирова СН. Влияние метаболитического препарата тиотриазолина на морфофункциональное состояние сердца и сосудов у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. *Медицинские новости*. 2017;(12):62–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ympbnl>.

- Qasimov SE, Bakhshaliev AB, Aliyeva BA, Nasirova SN. The influence of metabolic thiotriazolin to morphofunctional condition of the heart and the vessels in the patients with ischemic heart disease accompanied with high blood pressure. *Meditsinskie Novosti*. 2017;(12):62–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ympbnl>.
31. Солобюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;(6):31–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vtnmwh>. Solobiukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Arterial Hypertension (Ukraine)*. 2015;(6):31–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vtnmwh>.
 32. Ташук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Эффективность препарата Тиотриазолин® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Медицина неотложных состояний*. 2016;(8):35–43. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371>. Taschuk VK, Solobiukova NA, Makarov AA. Effectiveness of thiotriazolin in a complex treatment of the patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Emergency Medicine*. 2016;(8):35–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90371>.
 33. Ташук ВК, Солобюкова НА, Макаров АА. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при остром коронарном синдроме. *Артериальная гипертензия*. 2015;(6):48–54. Режим доступа: <http://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>. Taschuk VK, Solobiukova NO, Makarov AA. Meta-analysis of the efficacy and safety of thiotriazolin in acute coronary syndrome. *Arterial Hypertension (Ukraine)*. 2015;(6):48–54. (In Russ.) Available at: <http://neurology.mif-ua.com/archive/article/41817>.
 34. Ушаков АВ, Гагарина АА. Эффективность препарата Тиотриазолин в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(3):28–32. <https://doi.org/10.17116/kardio20158328-32>. Ushakov AV, Gagarina AA. The effectiveness of metabolic therapy in treatment of patients with heart failure and diabetes mellitus. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015;8(3):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20158328-32>.
 35. Топчий НВ, Топорков АС. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *РМЖ*. 2015;23(15):890–894. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_Tiotriazolina_v_kachestve_sredstva_metabolicheskoy_terapii/. Topchiy NV, Toporkov AS. Possibilities of using Thiotriazolin as an agent of metabolic therapy. *RMJ*. 2015;23(15):890–894. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_Tiotriazolina_v_kachestve_sredstva_metabolicheskoy_terapii/.
 36. Кольцов АВ, Тиренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>. Koltsov AV, Tyrenko VV. Cardioprotective effect of thiotriazolin in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>.
 37. Сандлер ЮГ, Матвеева ЮА, Винницкая ЕВ, Гендриксон ЛН, Кейян ВА. Возможности применения антигипоксанта и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени. *РМЖ*. 2016;24(26):1815–1818. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antihipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/. Sandler YuG, Matveeva YuA, Vinnitskaya EV, Gendrikson LN, Keyyan VA. Possibilities of using antihypoxic and antioxidant therapy in non-alcoholic liver disease. *RMJ*. 2016;24(26):1815–1818. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antihipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/.
 38. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Симаненков ВИ, Гриневич ВБ, Успенский ЮП, Бакулин ИГ и др. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН-1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hqndym>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkov VI, Grinevich VB, Uspenskiy YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazolin in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hqndym>.
 39. Голованова ЕВ, Кольчихина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rwhgyd>.
 - Golovanova EV, Kolehchikina IA. Experience with thiotriazolin in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rwhgyd>.
 40. Ткачев АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препаратов Тиотриазолин у больных с алкогольным гепатитом. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(1):63–69. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610>. Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZKh, Makarenko AS. Evaluation of Drug Thiotriazolin in Patients with Alcoholic Hepatitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(1):63–69. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/1135/610>.
 41. Самогальська ОЕ. Дослідження ефективності різних доз «Тіотриазоліну» при хронічних дифузних захворюваннях печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2006;(2):34–39. Режим доступа: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/809912998786755_15062009111934.pdf. Samogal's'ka OYe. Research of effectiveness of "Thiotriazoline"s different doses at chronic diffuse liver diseases. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2006;(2):34–39. (In Ukr.) Available at: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/809912998786755_15062009111934.pdf.
 42. Клячин АИ, Румянцев ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) у больных с алкогольным поражением печени. *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/stvpvz>. Klyachin AI, Rumyantseva OI. An experience of application of thiotriazolinum (morpholinium-methyl-triazolil-thioacetat) in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Addiction Problems*. 2011;(3):63–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/stvpvz>.
 43. Мазур ИА, Волошин НА, Чекман ИС, Зименковский БС, Стец ВР. Клиническое применение тиотриазолина в терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2006;(1):71–74. Режим доступа: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/117996060844225_15062009115335.pdf. Mazur IA, Voloshin NA, Chekman IS, Zimenkovskiy BS, Stets VR. Clinical use of thiotriazolin in therapy. *Suchasna Gastroenterologiya*. 2006;(1):71–74. (In Russ.) Available at: https://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/117996060844225_15062009115335.pdf.
 44. Гречканев ГО, Чурикова МС. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. *Поликлиника*. 2012;(4-1):67–70. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/201204\(1\)/67-70.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201204(1)/67-70.pdf). Grechkanev GO, Churikova MS. The effect of the drug Thiotriazolin® on the functional activity of the liver, lipid peroxidation and the antioxidant system of the blood in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika*. 2012;(4-1):67–70. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/201204\(1\)/67-70.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/201204(1)/67-70.pdf).
 45. Шовкун ЛА, Кампос ЕД, Романцева НЭ. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;(2):72–78. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rzgozh>. Shovkun LA, Kampos ED, Romantseva NE. Hepatoprotector and antioxidant effects of thiotriazolin at pulmonary tuberculosis patients treatment. *Zhurnal Fundamental'noy Meditsiny i Biologii*. 2013;(2):72–78. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rzgozh>.
 46. Бабаджанов ЖК. Эффективность тиотриазолина и энтерлива у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным со стеатозом печени или неалкогольным стеатогепатитом. В: Мазуров ВИ (ред.). *Боткинские чтения: материалы Всероссийской научно-практической конференции: сборник тезисов. Санкт-Петербург, 11–12 мая 2017 г.* СПб.: Человек и его здоровье; 2017. С. 18–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zdwabx>.
 47. Полухина АВ, Винницкая ЕВ, Бордин ДС, Сандлер ЮГ. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(32):20–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yncudz>. Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-alcoholic fatty liver disease have patients with comorbidities: the experience of therapy with the use of thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yncudz>.
 48. Кокovina ЮВ, Чиркина ТМ, Антонова ЕА, Симинько ЯВ, Ченцов ДВ. Эффективность и безопасность терапии препаратом Тиотриазолин® у постковидных пациентов с гепатокардиальными осложнениями в амбулаторном звене. *Поликлиника*. 2022;(6-2):37–41. Режим доступа: [https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6\(2\)%202022.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6(2)%202022.pdf). Kokovina YV, Chirkina TM, Antonova EA, Simin'ko YV, Chentsov DV. Efficacy and safety of therapy with Thiotriazoline® in sand-like patients with hepatocardial and outpatient complications. *Poliklinika*. 2022;(6-2):37–41. (In Russ.) Available at: [https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6\(2\)%202022.pdf](https://poliklin.ru/imagearticle/202206-2/page37-41_Poliklinika_6(2)%202022.pdf).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Оковитый**

Написание текста – **В.А. Приходько**

Обзор литературы – **В.А. Приходько, С.В. Оковитый**

Редактирование – **С.В. Оковитый**

Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Оковитый**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Okovityi**

Text development – **Veronika A. Prikhodko**

Literature review – **Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovityi**

Editing – **Sergey V. Okovityi**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Okovityi**

Информация об авторах:

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; sergey.okovityi@pharminnotech.com

Information about the authors:

Veronika A. Prikhodko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; veronika.prihodko@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, lit. A, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Research, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; 8A, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; sergey.okovityi@pharminnotech.com