

Материалы экспертного совета на тему «Морфолиния тиазотат: от механизмов действия до клинической практики. Оптимизация клинического применения»

М.В. Маевская[✉], mvmaevskaya@me.com, **С.В. Оковитый**, **Д.И. Абдулганиева**, **Е.В. Винницкая**, **Е.В. Голованова**, **А.Ю. Горшков**, **И.Б. Кононенко**, **М.Ф. Осипенко**, **К.Л. Райхельсон**, **А.В. Снеговой**, **В.В. Тыренко**, **Л.А. Шовкун**

В публикации представлены результаты работы мультидисциплинарного экспертного совета, который был организован для анализа данных по результатам изучения морфолиния тиазотата (тиотриазолина) в клинике внутренних болезней с фокусом на заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и на их сочетания. Механизм действия тиотриазолина основан на его способности уменьшать оксидативный стресс за счет модуляции активности NO-синтаз, улучшать функцию эндотелия, оказывать противовоспалительное действие. Результаты клинических исследований показали его эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и их сочетаний. Особый интерес представляют собой исследования эффективности тиотриазолина в качестве препарата сопроводительной терапии в онкологической и фтизиатрической практике, где есть проблема кардиотоксичности и гепатотоксичности используемых методов лечения. Эксперты высказали свою точку зрения по проведенным исследованиям, предложили рассмотреть основные направления для применения тиотриазолина в практической работе и дальнейшего изучения. Тиотриазолин может быть рекомендован как препарат выбора или дополнение к терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс, хроническая сердечная недостаточность, кардиотоксичность лекарственных препаратов); при сочетанных заболеваниях печени и сердечно-сосудистой системы (стабильная ИБС), таких как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, сочетанное поражение печени вследствие употребления алкоголя и метаболической дисфункции (МЕТ-АБП); для уменьшения кардио- и гепатотоксичности в онкологической практике и фтизиатрии. Необходимы методологически корректные клинические исследования для того, чтобы продемонстрировать эффективность тиотриазолина при указанных выше заболеваниях и состояниях, чтобы повысить уровень его доказательности.

Materials of the expert council on the topic “Morpholinium thiosate: From mechanisms of action to clinical practice. Optimization of clinical application”

Marina V. Maevskaya[✉], mvmaevskaya@me.com, **Sergey V. Okovityi**, **Javgarat I. Abdulganieva**, **Elena V. Vinnitskaya**, **Ekaterina V. Golovanova**, **Alexander Yu. Gorshkov**, **Inessa B. Kononenko**, **Marina F. Osipenko**, **Karina L. Reichelson**, **Anton V. Snegovoy**, **Vadim V. Tyrenko**, **Liudmila A. Shovkun**

The publication presents the findings of a multidisciplinary expert council convened to analyze data from clinical studies on morpholinium thiazotate (thiotriazoline) conducted with a focus on cardiovascular and liver disease, as well as their comorbidities. Thiotriazoline's mechanism of action is based on its ability to mitigate oxidative stress by modulating NO synthase activity, improve endothelial function, and exert anti-inflammatory effects. Clinical studies have demonstrated its efficacy in treating cardiovascular diseases, liver disorders, and their combined presentations. Of particular interest is its potential as an adjunct therapy in oncology and phthisiopulmonology where cardiotoxicity and hepatotoxicity pose significant challenges. The expert council evaluated the available research and outlined key recommendations for thiotriazoline's clinical use and further investigation. The drug can be recommended as either a primary or adjunctive therapy for: cardiovascular diseases (stable angina pectoris II–III functional class, chronic heart failure, drug-induced cardiotoxicity); combined liver and cardiovascular disorders, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease, and metabolic dysfunction-associated liver injury (MET-ABP); reducing cardio- and hepatotoxicity in oncology and antituberculosis treatment. To strengthen the evidence base, further methodologically rigorous clinical trials are needed.

ВСТУПЛЕНИЕ

Мультидисциплинарный экспертный совет был организован для анализа механизмов действия мультитаргетного соединения морфолина тиотриазолина (тиотриазолина) для анализа результатов выполненных клинических исследований, определения основных направлений его практического применения и дальнейшего изучения.

ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО ПРОФЕССОРА МАЕВСКОЙ М.В.

Сегодня мы объединяем экспертов из различных медицинских специальностей для определения оптимальных подходов к применению морфолина тиотриазолина – препарата с мультидисциплинарным терапевтическим потенциалом. У нас есть ключевые позиции для обсуждения: 1) детальный анализ механизма действия тиотриазолина и потенциал его клинического применения; 2) приоритетные области внутренней медицины:

а) гепатологическая практика с фокусом на пациентов с коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, алкогольной болезнью печени, Мет-АБП;

б) поддерживающая терапия онкологических пациентов и тех, кто получает противотуберкулезное лечение.

Наша стратегия: анализ существующих данных, плановых исследований, выводы и резолюция.

Ожидаемые результаты работы экспертного совета: наши рекомендации лягут в основу оптимального клинического применения тиотриазолина и дальнейших клинических испытаний. В итоге мы создадим дорожную карту его интеграции в современную врачебную практику. Такой формат четко обозначает междисциплинарный характер нашей работы, демонстрирует связь между наукой и практикой, создает основу для интерактивного обсуждения, подчеркивает практическую значимость подведенных итогов.

Предлагаю начать с фундамента – механизмов действия тиотриазолина.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА

Профессор Оковитый С.В.: Известно, что в основе повреждения клеток при ряде заболеваний и патологических состояний лежит оксидативный/нитрозативный стресс. Начальным этапом его развития является избыточное образование высокоактивных форм кислорода (например, гидроксильного радикала, супероксидного анион-радикала и др.) и оксида азота (например, пероксинитрита). Причинами этого могут быть, во-первых, нарушение функций митохондрий с прекращением образования молекул воды (конечного продукта кислородного метаболизма) и накоплением промежуточных свободных радикалов; во-вторых, подавление нейтрализующих их эндогенных антиоксидантных систем. Образовавшиеся свободнорадикальные формы кислорода и азота подвергают перекисной модификации фосфолипиды (а точнее, ненасыщенные жирные кислоты, входящие в их состав и высвобождающиеся при распаде

фосфолипидов), белки и нуклеиновые кислоты. В ходе этого окисления образуются достаточно токсичные или нефункциональные продукты окисления. В результате происходит деструкция клеточных структур с активацией процессов апоптоза и некроптоза. Кроме того, многочисленные окисленные продукты могут играть роль сигнальных молекул, инициирующих и поддерживающих воспаление в тканях.

Особое значение для формирования оксидативного/нитрозативного стресса имеют превращения оксида азота (NO), образующегося из L-аргинина NO-синтазами (NOS), представленными тремя изоформами: двумя конститутивными NO-синтазами и индуцибельной (iNOS). Конститутивные NOS (нейрональная (NOS1) и эндотелиальная (eNOS)) всегда присутствуют в клетках, а активность индуцибельной NO-синтазы определяется действием на клетку стимулирующих факторов с провоспалительным потенциалом. Способностью экспрессировать iNOS обладают не только клетки врожденного и адаптивного иммунитета (моноциты, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты), но и эндотелиальные и гладкомышечные клетки, гепатоциты и кардиомиоциты. Именно iNOS играет особую роль в повреждении тканей в процессе оксидативного/нитрозативного стресса, а ее экспрессия инициируется провоспалительными цитокинами (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ). В свою очередь, она поддерживает воспаление через активацию ядерного фактора κ B (NF- κ B), а продукт ее активации – NO после взаимодействия с супероксид-анионом (O_2^-) образует высокоактивный пероксинитрит [1]. Наиболее значима роль iNOS в патогенезе заболеваний, имеющих воспалительный компонент развития (например, сердечно-сосудистые, гепатиты и др.). Соответственно, поиск лекарственных средств, которые способны модулировать экспрессию NO-синтаз, является достаточно перспективным. В этом аспекте интересен механизм действия тиотриазолина, который демонстрирует двойной механизм регуляции NO-синтаз: он стимулирует экспрессию конститутивной эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и подавляет экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS). В результате, благодаря активации eNOS, происходит увеличение образования эндотелиального релаксирующего фактора, улучшается эндотелий-зависимая вазодилатация и восстанавливается микроциркуляция в миокарде и печени. Подавление экспрессии iNOS реализуется в снижении нитрозативного стресса за счет подавления пиковых выбросов NO и его взаимодействия с высокоактивными формами и соединениями кислорода и уменьшения образования пероксинитрита. В клинике эти эффекты реализуются через улучшение выживаемости кардиомиоцитов в условиях ишемии и гипоксии, уменьшение эндотелиальной дисфункции и улучшение перфузии миокарда. В печени стимуляция образования eNOS приводит к вазодилатации синусоидов и нормализации печеночного кровотока, а подавление экспрессии iNOS способствует снижению повреждения клеток печени и подавлению воспаления.

Наряду с антиоксидантным действием, тиотриазолин способен восстанавливать антиоксидантную систему,

ингибируя апоптоз-сигнальные киназы, повышая содержание тиоредоксина и супероксиддисмутазы в клетках. Также препарат влияет на MAP-киназы: снижает активацию p38 MAP-киназы, что приводит к уменьшению апоптоза и стимулирует выживаемость клеток благодаря увеличению фосфорилирования ERK1/2 (Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2).

Наконец, тиотриазолин оказывает действие на энергетический метаболизм подобно парциальным ингибиторам окисления жирных кислот: он подавляет транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, что приводит к компенсаторной активации более энергетически выгодного в условиях гипоксии гликолиза [2]. В сравнении с другими модуляторами NO тиотриазолин демонстрирует хороший профиль безопасности.

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТИОТРИАЗОЛИНА

На сегодняшний день накоплен значительный объем клинических данных по применению препарата в различных областях медицины. Больше всего исследований посвящено сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС (преимущественно стабильная стенокардия), острый коронарный синдром, хроническую сердечную недостаточность. Для нас особый интерес представляют исследования о применении тиотриазолина при заболеваниях печени, сочетанных поражениях сердца и печени, онкологии (поддерживающая терапия на фоне противоопухолевого лечения), фтизиатрии (поддерживающая терапия при проведении противотуберкулезного лечения). Акцент будет сделан на исследованиях с оптимальной методологией: рандомизированные контролируемые исследования, мультицентровые международные исследования, метаанализы.

Профессор Маевская М.В. представила для анализа основные результаты двойного слепого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования в параллельных группах пациентов с диагнозом «ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс», которое проводилось с 2008 по 2010 г. на базе 11 центров с включением 295 пациентов. Все пациенты получали терапию согласно разработанным в тот период стандартам (бета-адреноблокаторы, антиагреганты, нитроглицерин, статины). Далее их рандомизировали в две группы. Группа исследования включала 148 пациентов (146 пациентов вошли в анализ результатов), им проводилась стандартная терапия + тиотриазолин 600 мг в сутки перорально в течение 30 дней. Группу сравнения составили 147 пациентов (146 пациентов вошли в анализ результатов), которым проводилась стандартная терапия + плацебо [3, с. 78–104].

По результатам исследования применение тиотриазолина на фоне базисной терапии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК ведет к статистически значимому увеличению продолжительности выполняемой нагрузки до появления депрессии сегмента ST ≥ 1 мм или ангиальной боли при проведении

тредмил-теста по сравнению с исходными данными ($p = 0,007$), уменьшению среднего количества типичных приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина за неделю по сравнению с исходными данными ($p = 0,028$). Профиль безопасности тиотриазолина был аналогичен плацебо.

Подобные результаты получены еще в одном международном многоцентровом (5 центров) сравнительном рандомизированном (1:1) исследовании эффективности тиотриазолина в терапии стабильной стенокардии напряжения (2012–2014 гг.). В исследование включено 112 пациентов обоего пола в возрасте 40–70 лет с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, подтвержденным наличием инфаркта миокарда в анамнезе, перенесенными операциями реваскуляризации миокарда, коронарографией/сцинтиграфией, либо положительными нагрузочными пробами (велозергметрия, тредмил-тест). Основная группа ($n = 56$) получала базисную терапию + тиотриазолин 600 мг/сут, группа сравнения ($n = 56$) – базисную терапию + триметазидин 60 мг/сут. В качестве первичного критерия эффективности оценивалось увеличение продолжительности физической нагрузки при проведении нагрузочного теста. К вторичным критериям эффективности относились снижение частоты ангинозных приступов, уменьшение потребления таблеток нитроглицерина в неделю, оценка безопасности терапии. По результатам исследования тиотриазолин продемонстрировал сопоставимую с триметазидином эффективность в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III ФК по увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению потребности в нитроглицерине и показал благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость [4].

Результаты метаанализа 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований с общим количеством включенных пациентов – 918 с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II–III ФК» также подтвердили, что применение тиотриазолина парентерально и перорально курсами от 14 дней увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает частоту и длительность эпизодов ишемии миокарда, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов для их купирования [5].

Важным представляется исследование А.А. Кастаняна и соавт., в котором клинические эффекты тиотриазолина сопоставлены с изменением лабораторных параметров, характеризующих оксидативный стресс [6]. У 60 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса сравнивались эффекты тиотриазолина со стандартным режимом терапии (СРТ), учитывая активность уровня основных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантных систем (АОС). По результатам исследования через 24 нед. на фоне СРТ и тиотриазолина выявлено статистически достоверное увеличение содержания глутатионредуктазы, снижение малонового диальдегида, увеличение частоты выявления экспрессии эндотелиальной липазы, фосфомевалонаткиназы, γ -бутиробетаин

гидроксилазы, линолеил-КоА-десатуразы, снижение экспрессии дельта-5 десатуразы. Эти данные свидетельствуют в пользу кардио- и цитопротекторных эффектов тиотриазолина, продемонстрировано, что он снижает содержание продуктов СРО и повышает активность ферментов АОС при ИБС. Ценность исследования в том, что оно выполнено на 60 пациентах с ИБС, которые были рандомизированы в группу лечения тиотриазолином и группу сравнения. Продолжительность лечения достаточно продолжительная – 24 нед., все пациенты получали одинаковую дозу препарата, которая составила 600 мг в сутки перорально.

Профессор Голванова Е.В. представила результаты мультицентровой наблюдательной программы ТРИГОН («ТРИ Главных Объекта Наблюдения»), в которой изучалась эффективность тиотриазолина в дозе 600 мг в сутки в течение 60 дней у пациентов с НАЖБП в аспекте его влияния на параметры печени и сердечно-сосудистой системы. Оценивались клинические симптомы, качество жизни (опросник SF-36), рутинные лабораторные параметры клинического и биохимического анализов крови, СРБ, липидный профиль, ¹³C-метацитиновый дыхательный тест. В качестве предикторов ССЗ изучалась толщина комплекса интима-медиа, толщина эпикардального жира, длина комплекса QT, показатели ремоделирования миокарда и т. д. В результате исследования продемонстрировано позитивное влияние тиотриазолина на клинические симптомы и качество жизни пациентов, уменьшение уровней лабораторных показателей (тестов печеночной панели) и улучшение кардиоваскулярных параметров [7].

Статистически значимо изменились следующие переменные:

Биохимические показатели и индекс стеатоза печени (FLI – Fatty Liver Index)

Снижение уровня:

- АЛТ (с 43,40 до 29,35 мкмоль/л, $p < 0,05$)
- ГГТП (с 43,42 до 35,02 ЕД/л, $p < 0,05$)
- СРБ (с 2,96 до 1,74 мг/л, $p < 0,05$)
- Индекс стеатоза печени FLI ($p < 0,05$)

Кардиоваскулярные эффекты

Уменьшение:

- Толщина комплекса интима-медиа ($p < 0,05$)
- Длина интервала QT ($p < 0,05$)

Тиотриазолин продемонстрировал позитивное гепатотропное и кардиотропное действие, оказал гепато- и кардиопротекторные эффекты. Результаты обосновывают применение тиотриазолина у коморбидных пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми факторами риска.

Ограничениями этого исследования служат недостаточный анализ выборки по фенотипам НАЖБП, использование FLI для оценки стеатоза в динамике, малая выборка, короткий период наблюдения, отсутствие оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, отсутствие информации о фиброзе печени.

Существующие и широко используемые в клинике удобные, доступные и недорогие методики определения стеатоза печени – УЗИ печени и индекс стеатоза

печени (FLI), оптимально подходят для скрининга, но не дают возможности количественно оценить стеатоз и, соответственно, показать в динамике эффективность мер для его уменьшения. В частности, FLI (удобный скрининговый инструмент для популяционных исследований) зависит от антропометрических данных и уровня ГГТ, который может повышаться по другим причинам (например, употребление алкоголя), теряет свою диагностическую ценность при умеренном стеатозе (<20% жировой инфильтрации), искажается у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов без стеатоза печени.

Результаты исследования ТРИГОН представляют собой ценность и могут быть доработаны при проведении субанализа.

С комментариями выступила **профессор Винницкая Е.В.**, которая имеет свой собственный опыт применения тиотриазолина в гепатологии и публикации на эту тему. Она привела результаты изучения эффективности тиотриазолина у 60 пациентов с НАЖБП, 28 из которых имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию (ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз), 56 человек страдали сахарным диабетом, 41 пациент имел ожирение. Все эти пациенты получали степ-терапию: тиотриазолин 100 мг внутривенно капельно в течение пяти дней с последующим переходом на пероральный прием по 600 мг в сутки в течение двух недель. Препарат улучшал качество жизни пациентов, что проявлялось уменьшением общей слабости, повышением работоспособности и концентрации внимания, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты ангинозных приступов у пациентов с ИБС. Всем больным проводилась оценка клинического и биохимического анализа крови, липидного спектра, ультразвуковое исследование, оценка степени фиброза печени методом эластометрии до и после курса терапии. Тиотриазолин положительно влиял на значения тестов печеночной панели и липидного спектра. Важной составляющей этого исследования служит оценка степени фиброза методом эластографии у включенных в исследование пациентов и профиль их коморбидных заболеваний [8].

Таким образом, основные исследования в области НАЖБП в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ИБС, демонстрируют потенциал применения тиотриазолина в их комплексном лечении.

Также профессор Винницкая Е.В. остановилась на исследованиях тиотриазолина у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), обратив внимание на то, что при хронической алкогольной интоксикации, как правило, помимо печени, страдает и сердечно-сосудистая система. Тиотриазолин изучался у 67 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, часть из которых получала преднизолон. Продemonстрировано, что тиотриазолин уменьшал активность сывороточных трансаминаз, повышал уровень альбумина и общего белка. При этом оценка краткосрочного прогноза у изучаемых пациентов не проводилась, что резко снижает ценность результатов исследования [9].

Аналогичные результаты продемонстрированы на пациентах с алкогольным циррозом печени [10], но при этом в исследовании нет контрольной группы, не изучались осложнения и прогноз.

Еще одно исследование выполнено в наркологической практике на пациентах с абстинентным синдромом и назначением им комплексного лечения с включением тиотриазолина, что приводило к уменьшению астенического синдрома, нормализации белкового обмена [11]. Однако в исследовании отсутствует группа сравнения.

Несмотря на ограничения проведенных исследований, тиотриазолин может быть полезен для уменьшения клинических симптомов АБП, в частности астении; коррекции биохимических нарушений (АСТ, билирубин, гипоальбуминемия).

Требуются новые клинические исследования, которые будут методологически выдержаны с формированием четких критериев эффективности. Тиотриазолин демонстрирует потенциал в терапии АБП, но его позиция требует уточнения в рамках доказательной медицины. Оптимально рассматривать его как дополнение к базовой терапии.

Профессор Тыренко В.В. представил результаты исследования тиотриазолина у 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами в качестве препарата для лечения нежелательных явлений со стороны сердца и печени при проведении противоопухолевой терапии. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (27 пациентов) получала стандартную химиотерапию, 2-я группа (23 пациента) дополнительно получала тиотриазолин. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин) и R-CHOP (CHOP + ритуксимаб), всего 8 циклов. Контроль за состоянием сердца проводился по таким параметрам, как уровень тропонина I и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография; контроль за состоянием печени проводился посредством определения уровня сывороточных трансаминаз, билирубина и его фракций; качество жизни оценивалось по вопроснику SF-36. Анализ результатов исследования показал статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (АЛТ, АСТ, КФК-MB, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корректированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого тиотриазолина, что дает возможность предотвратить или замедлить события, которые приводят к сердечно-сосудистой недостаточности у данной категории пациентов. Статистически значимое уменьшение сывороточных трансаминаз в группе лечения тиотриазолином говорит об уменьшении гепатотоксичности препаратов в применяемых противоопухолевых схемах.

Профессор Шовкун Л.А. представила данные о применении тиотриазолина во фтизиатрической практике.

Для коррекции лекарственной токсичности тиотриазолин применялся в поддерживающей терапии у 60 пациентов с туберкулезом легких, которые получали специфическую терапию. На момент включения в исследование и через 2 мес. терапии, помимо рутинного клиничко-лабораторно-инструментального обследования, у пациентов изучали концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФ- γ), показатели свободнорадикального окисления (миелопероксидаза) и антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах). Все пациенты на момент начала исследования имели нормальные сывороточные трансаминазы. Через 2 мес. от начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень сывороточных трансаминаз в отличие от группы сравнения, в которой у каждого третьего пациента эти параметры были выше нормы ($33,3 \pm 8,6\%$). У $13,3 \pm 6,2\%$ больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. Эти отклонения привели к прерыванию противотуберкулезной терапии. Можно сделать вывод, что добавление морфолина тиотриазолин в схемы противотуберкулезного лечения дает возможность провести его в полном объеме и минимизировать/профилактировать гепатотоксичность.

Во время дискуссии все эксперты высказали свое мнение относительно результатов проведенных исследований, возможности найти нишу для применения тиотриазолина в современной кардиологии. **Профессор Горшков А.Ю.** предложил портрет пациента с сердечно-сосудистой патологией, которому необходимо улучшить физическое функционирование и повысить качество жизни в условиях, когда современные (включая интервенционные) методы лечения неприменимы или неэффективны. В фокус внимания также предложено взять пациентов с постковидным синдромом и патологией сердечно-сосудистой системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа клинических исследований и экспертных рекомендаций тиотриазолин может быть рекомендован как препарат выбора или дополнение к терапии в следующих клинических ситуациях:

1) При заболеваниях сердечно-сосудистой системы (стабильная стенокардия напряжения II–III функциональный класс, хроническая сердечная недостаточность, кардиотоксичность лекарственных препаратов) для увеличения толерантности к физической нагрузке и улучшения физического функционирования. В основе его клинических эффектов лежит способность улучшать микроциркуляцию миокарда и снижать окислительный стресс.

2) При сочетанных заболеваниях печени и сердечно-сосудистой системы (стабильная ИБС, атеросклеротическое поражение сосудов других органов, не требующее оперативного лечения), таких как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, сочетанное

поражение печени вследствие употребления алкоголя и метаболической дисфункции (МЕТ-АБП).

3) С целью профилактики и снижения проявлений кардио- и гепатотоксичности, развивающихся на фоне химиотерапии у онкологических пациентов.

4) С целью уменьшения кардио- и гепатотоксичности в рамках фтизиатрической практики.

5) Оптимальные параметры назначения: 600 мг в сут-ки в три приема перорально или ступенчатая терапия.

Курс лечения согласно проведенным исследованиям – 30–60 дней.

6) Необходимы методологически корректные клинические исследования для того, чтобы продемонстрировать эффективность тиотриазолина при указанных выше заболеваниях и состояниях, чтобы повысить уровень его доказательности.



Поступила / Received 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

1. Галагудза ММ, Бельский ЮП, Бельская НВ. Индуцибельная NO-синтаза как фармакологическая мишень противовоспалительной терапии: надежда не потеряна? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):13–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20>.
2. Galagudza MM, Belsky YP, Belsky NV. Inducible NO synthase as a pharmacological target of anti-inflammatory therapy: hope is not lost? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-13-20>.
3. Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;(23):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.
4. Prikhodko VA, Okovityi SV. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepato-cardiac disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(23):94–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.
5. Мазур ИА, Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН, Беленичев ИФ, Кучеренко ЛИ. *Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума*. Запорожье: Печатный мир; 2012.
6. 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://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II–III%20funktsionalnogo%20klasse.pdf>.
7. Kadin DV, Chumak BA, Filippov AE, Shustov SB. Thiotriazoline in the Treatment of Stable Angina Pectoris of II–III Functional Class. *Kardiologiya*. 2015;55(8):26–29. (In Russ.) Available at: <https://www.ateroshkola.ru/ewExternalFiles/%282015%29%20Tiotriazolin%20v%20kompleksnoj%20terapii%20stabilnoj%20stenokardii%20napryazheniya%20II–III%20funktsionalnogo%20klasse.pdf>.
8. Солобюкова НА, Макаров АА, Свищенко ЕП. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015;44(6):31–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metaanaliz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-lekarstvennogo-sredstva-tiotriazolin-pri-stabilnyh-formah-ishemicheskoy-bolezni?ysclid=mbaplt21sh806329325>.
9. Solobukova NO, Makarov AA, Svischenko YeP. Meta-analysis of the efficacy and safety of Thiotriazolin in stable forms of ischemic heart disease. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2015;44(6):31–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metaanaliz-effektivnosti-i-bezopasnosti-primeneniya-lekarstvennogo-sredstva-tiotriazolin-pri-stabilnyh-formah-ishemicheskoy-bolezni?ysclid=mbaplt21sh806329325>.
10. 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>.
11. Kastanayan AA, Kartashova EA, Zheleznyak EI. The effect of Thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020;1(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-1-84-90>.
12. 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;180(8):10–18. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18>.
13. Lazebnik LB, Golovanova EV, Simanenkova VI, Grinevich VB, Uspenskiy YuP, Bakulin IG et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazoline in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2020;180(8):10–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18>.
14. 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://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_u_komorbidnykh_patsientov_opyt_terapii_s_ispolzovaniem_tiotriazolina.html.
15. Polukhina AV, Vinnitskaya YeV, Bordin DS, Sandler YuG. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(32):20–24. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_u_komorbidnykh_patsientov_opyt_terapii_s_ispolzovaniem_tiotriazolina.html.
16. Ткачев АВ, Девликамова ТА, Яндиева ЗХ, Макаренко АС. Оценка эффективности препарата 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>.
17. Tkachev AV, Devlikamova TA, Yandieva ZH, Makarenko AS. Evaluation of Drug Thiotriazoline 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>.
18. Голованова ЕВ, Колечкина ИА. Опыт применения тиотриазолина в лечении больных с алкогольной болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):96–99. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rwhgyd>.
19. Golovanova EV, Kolehkina IA. Experience with thiotriazoline in treatment of patients with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):96–99. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rwhgyd>.
20. Клячин АИ, Румянцева ОИ. Опыт применения препарата тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолин-тиоацетат). *Вопросы наркологии*. 2011;(3):63–68. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/stvvpz>.
21. 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://www.elibrary.ru/stvvpz>.

Состав экспертов:

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения №3 Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), вице-президент Российского общества по изучению печени, Москва; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>, mvmaevskaya@me.com
Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>, sergey.okovity@pharminnotech.com

Члены экспертного совета:

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет, Казань; <https://orcid.org/0009-0006-9919-3608>, diana_s@mail.ru

Винницкая Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделом гепатологии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-0344-8375>, evinna@mail.ru

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, заведующая учебной частью дополнительного профессионального образования, Российский университет медицины (РосУниМед), Москва; <https://orcid.org/0000-0001-7554-5433>, golovanovaev@mail.ru

Горшков Александр Юрьевич, к.м.н., заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-1423-214X>, aygorshkov@gmail.com

Кононенко Инесса Борисовна, к.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения опухолей (дневной стационар), Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Москва; <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>, inessa.kononenko@mail.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет, Заслуженный врач РФ, Новосибирск; <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>, ngma@bk.ru

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>, kraikhelson@mail.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения опухолей Научного исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», руководитель центра персонализированной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, профессор кафедры онкологии, Российский университет медицины (РосУниМед), Москва; <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>, anvs2012@gmail.com

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, главный кардиолог Министерства обороны РФ, главный внештатный специалист терапевт – пульмонолог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>, vadim_tyrenko@mail.ru

Шовкун Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой туберкулеза, Ростовский государственный медицинский университет, президент Ассоциации фтизиатров Ростовской области, Ростов-на-Дону; <https://orcid.org/0000-0002-5138-3959>, lshovkun@mail.ru