

УДК 615.31'792.03:616.153.915-008.61

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ТІОТРИАЗОЛІНУ У ХВОРИХ З ДИСЛІПОПРОТЕІДЕМІЄЮ

доктор медичних наук Білай І. М.,
кандидат фармацевтичних наук, Демченко В.О.,
кандидат медичних наук, Красько М.П.,
кандидат фармацевтичних наук, Остапенко А.О.

В статті показано дослідження антиатеросклеротичної та антиоксидантної дії тіотриазоліну при дисліпопротеїдемії. В умовах проведеного експерименту встановлено, що тіотриазолін має гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну, гіпо- β -ліпопротеїдемічну, антиатероматозну та антиоксидантну дію, та може застосовуватися для усунення дисліпопротеїдемії.

Ключові слова: тіотриазолін, дисліпопротеїдемія, антиатеросклеротична дія, антиоксидантна дія.

доктор медицинских наук, Бела́й И.М., кандидат фармацевтических наук, Демченко В.О., кандидат медицинских наук, Красько Н.П., кандидат фармацевтических наук, Остапенко А.А. Изучение эффективности и безопасности тиотриазолина у больных дислипотеидемией / Запорожский государственный медицинский университет, Украина, Запорожье

В статье показано исследование гиполлипидемического и антиоксидантного действия тиотриазолина при дислипотеидемии. В условиях проведенного эксперимента установлено, что препарат тиотриазолин обладает гипохолестеринемическим, гипотриглицеридемическим, гипо- β -липотеидемическим, антиатероматозным и антиоксидантным действием, и может применяться при дислипотеидемии.

Ключевые слова: тиотриазолин, дислипотеидемия, антиатеросклеротическое действие, антиоксидантное действие.

doctor of medical Sciences, Belay I.M., candidate of pharmaceutical Sciences Demchenko V.O., candidate of medical Sciences Krasko N.P., candidate of pharmaceutical Sciences Ostapenko, A.A. Study of the efficacy and safety of thiotriazoline in patients with dyslipoproteinemia / Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine, Zaporizhzhya.

The article shows research of hypolipidemic and antioxidant actions of thiotriazolinum in dislipoproteidemic syndrome. It was found that thiotriazolinum possess hypocholesterol, hypotriglyceridemic, hypo- β -lipoproteidemic, antiatheromatous and antioxidant effect in the experiment and can be used to treatment dislipoproteidemic syndrome.

Key words: thiotriazolinum, dislipoproteidemic syndrome, antiatherosclerotic action, antioxidant action.

Атеросклероз – складний, багатоетапний патологічний процес, в патогенезі якого важлива роль не тільки підвищення рівня ліпопротеїдів плазми крові, але й їх схильність до перекисного окислення. Пошук нових схем і підходів до терапії атеросклерозу має особливу значущість, у зв'язку з тим, що в більшості випадків ефективність і переносимість наявних гіполіпідемічних препаратів далекі від сучасних вимог. Саме тому дослідження в даному напрямі досить актуальні і пріоритетні для сучасної медицини.

Тіотриазолін є оригінальним вітчизняним препаратом, що має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, протиішемічні, протизапальні, імуномодельючі властивості. Все це дозволило рекомендувати дослідження тіотриазоліну як ангіопротекторний лікарський засіб.

Метою дослідження було вивчення впливу тіотриазоліну на ліпідний обмін та показники перекисного окислення ліпідів у хворих з дисліпопротеїдемією (ДЛП).

Матеріал та методи дослідження Під нашим спостереженням знаходилися 86 хворих у віці від 42 до 86 років різними формами ІХС, артеріальною гіпертензією з вираженими порушеннями ліпідного обміну, які були розділені на 2 групи. Контрольна (1-а група) у складі 46 хворих отримувала антиангінальну терапію – нітрати, антагоністи кальцію, а також гіпотензивні препарати та засоби симптоматичної терапії. Хворі 2-ї групи (40 осіб) крім засобів базисної терапії отримували тіотриазолін по 1 таблетці (0,1 г) 3 рази на день після їди протягом 12 тижнів. До початку курсу лікування у 19 хворих була виявлена ДЛП Іа типу, у 12 - ІІб типу та у 9 хворих - ІV типу (за Фредриксоном).

Комплексне обстеження проводилося при надходженні хворих до стаціонару і через 2, 4 і 12 тижнів від початку прийому препарату. Крім проведення загальноприйнятих клінічних досліджень, оцінювали вихідний стан і подальшу динаміку показників ліпідного обміну з проведенням фенотипування ДЛП. Стан ліпідного обміну у сироватці крові оцінювали імуноферментним методом за вмістом загального холестерину (ЗХС, тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїдів (β -ЛП) (ЛПНЩ+ЛПДНЩ), α -холестерину (холестерину ліпопротеїдів високої щільності - ХС ЛПВЩ) [4]. Рівень холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$; холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за формулою W. Friedwald та співавт.: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ТГ} / 2,2) - \text{ХС ЛПВЩ}$; холестеринний індекс атерогенності (ХІА): $\text{ХІА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Ефективність лікування оцінювали також за коефіцієнтами $\text{ЗХС} / \text{ХС ЛПВЩ}$, $\text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПНЩ}$. В якості критеріїв оцінки процесів ПОЛ та стану антиоксидантної системи (АОС) використовували рівень малонового діальдегіду

(МДА), дієнових (ДК) і трієнових кон'югатів (ТК), α -токоферолу (α -ТФ) та активність глутатіонредуктази (ГР) в сироватці крові[4, 5].

Результати та їх обговорення. Гіполіпідемічна активність тіотриазоліну була виявлена вже через 2 тижні лікування з поступовим наростанням ефекту через 4 тижні і подальшою його стабілізацією протягом всього курсу лікування (таблиця 1). Рівень ЗХС знижувався на 16,2% (через 2 тижні), 17,1% (4 тижні) і 16,0% (12 тижнів). Наприкінці курсу лікування відзначалося статистично достовірне зниження вмісту ТГ (на 24,6%). Ефективне зниження β -ЛП проявлялося вже на 2-му тижні лікування (16,1%) і до кінця лікування склало 23,3%. Вміст ХС ЛПНЩ знижувався аналогічно ЗХС - на 19,6%, 23,3% і 17,0% (відповідно 2, 4 і 12 тижню лікування), в той час як концентрація ХС ЛПДНЩ знижувалася ідентично ТГ на 24,7% (на 12-му тижні лікування). Позитивну динаміку можна було також простежити і за інтегральними показниками. Так ХІА і відношення ЗХС/ХС ЛПВЩ через 2 тижні знизилися на 24,0% і 20,4% відповідно, через 4 тижні - на 35,5% і 33,9% відповідно, через 12 тижнів - на 26,8% і 23,7% відповідно. Відношення ХС ЛПВЩ / ХС ЛПНЩ підвищувалось на 37,5%, 56,3% і 31,3% відповідно через 2, 4 і 12 тижнів лікування. У той час як у хворих контрольної групи не спостерігалось істотних змін показників ліпідного обміну.

В ході лікування показники ПОЛ та АОС прогресивно знижувалися в обох групах спостереження. Однак, вираженість цих змін була різною. Застосування тіотриазоліну сприяло значному зниженню накопичення МДА і ДК, яке проявлялося вже з 2-го тижня терапії (на 15,4% і 23,0% відповідно), через 4 тижні - на 35,4% і 44,2% відповідно, а після закінчення 12 тижня фармакотерапії - на 43,1% і 48,5% відповідно. Достовірне зменшення вмісту проміжних продуктів ПОЛ - ТК було відзначено лише на 4-му тижні лікування (на 31,0%). На фоні прийому тіотриазоліну виявлено збільшення пулу ендогенного α -ТФ (на 15,8%, 50,6% і 33,9% відповідно 2-му, 4-му і 12-му тижню лікування. При дослідженні інших показників АОС, було визначено відновлення активності ферменту антиперекисного захисту ГР на 36,9%, 78,0% і 56,9%, відповідно до тих же термінів спостереження. У контрольній групі хворих статистично достовірних змін цих показників не було виявлено.

Таблиця 1.

Характеристика показників ліпідного обміну, ПОЛ та АОС у хворих контрольної групи і в процесі лікування тіотриазоліном

Показник	Група хворих	До лікування	2 тижні	4 тижні	12 тижнів
ЗХС, ммоль/л	контрольна	7,06 $\pm$ 0,15	6,91 $\pm$ 0,13	6,98 $\pm$ 0,18	6,92 $\pm$ 0,29
	тіотриазолін	7,08 $\pm$ 0,17	5,93 $\pm$ 0,19*	5,87 $\pm$ 0,28*	6,04 $\pm$ 0,21*
ТГ, ммоль/л	контрольна	1,98 $\pm$ 0,10	1,94 $\pm$ 0,07	2,01 $\pm$ 0,12	2,02 $\pm$ 0,16
	тіотриазолін	1,87 $\pm$ 0,15	1,62 $\pm$ 0,13	1,68 $\pm$ 0,17	1,41 $\pm$ 0,11*

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	контрольна	1,05±0,06	0,99±0,03	1,02±0,05	0,93±0,12
	тіотриазолін	0,96±0,05	0,95±0,05	1,07±0,06	0,99±0,06
β-ЛП (ЛПНЩ+ЛП ДНЩ), ум.од.	контрольна	650,4±26,3	651,3±23,1	691,3±20,0	650,8±38,1
	тіотриазолін	644,4±28,1	641,3±33,1	540,8±34,3*	494,5±31,2*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	контрольна	5,12±0,16	5,04±0,13	5,06±0,79	5,13±0,28
	тіотриазолін	5,27±0,19	4,24±0,19*	4,04±0,30*	4,41±0,22*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	контрольна	0,89±0,048	0,88±0,033	0,90±0,054	0,92±0,074
	тіотриазолін	0,85±0,068	0,74±0,059	0,76±0,077	0,64±0,050*
ХІА	контрольна	6,18±0,48	6,33±0,30	6,73±0,44	6,96±0,77
	тіотриазолін	7,46±0,54	5,67±0,41*	4,81±0,30*	5,46±0,55*
ЗХС/ХС ЛПВЩ	контрольна	9,50±1,76	7,33±0,30	7,60±0,44	7,97±0,77
	тіотриазолін	8,39±0,54	6,68±0,41*	5,55±0,30*	6,40±0,54*
ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ	контрольна	0,19±0,016	0,18±0,008	0,20±0,016	0,17±0,022
	тіотриазолін	0,16±0,010	0,22±0,015*	0,25±0,024*	0,21±0,020*
МДА мкмоль/л	контрольна	0,89±0,032	0,78±0,039*	0,76±0,028*	0,74±0,052*
	тіотриазолін	0,65±0,023	0,55±0,030*	0,42±0,027*	0,37±0,048*
ДК, мкмоль/л	контрольна	1,42±0,095	1,44±0,138	1,17±0,065	1,25±0,085
	тіотриазолін	1,65±0,071	1,27±0,067*	0,92±0,061*	0,85±0,073*
ТК, мкмоль/л	контрольна	0,158±0,011	0,144±0,013	0,139±0,009	0,144±0,014
	тіотриазолін	0,290±0,016	0,260±0,018	0,20±0,014*	0,21±0,080
α-ТФ, мкмоль/л	контрольна	1,33±0,067	1,50±0,133	1,77±0,116**	1,58±0,157
	тіотриазолін	3,16±0,20	3,66±0,130*	4,76±0,310*	4,23±0,310*
ГР, мкмоль/л	контрольна	11,38±1,06	11,25±1,19	10,32±1,84	10,29±1,46
	тіотриазолін	14,10±0,86	19,30±1,15*	25,1±1,59*	22,12±1,35*

Примітка: у таблиці * - достовірність між контрольною та дослідною групами ($p < 0.05$);

Висновки.

У ході дослідження було наочно продемонстровано, що тіотриазолін має виражену гіпохолестеринемічну, гіпотригліцеридемічну, гіпо-β-ліпопротеїдемічну, а також антиоксидантну дію. Гіполіпідемічний ефект проявляється і зберігається протягом усього курсу лікування. Препарат добре переноситься хворими і сумісний з базисними препаратами терапії ІХС. Тільки в 1 хворого (3,0%) була відзначена алергічна реакція у вигляді кропивниці, яка після відміни препарату зникла. Застосування тіотриазоліну в якості антиатеросклеротичного препарату має широкі перспективи в кардіології. Тіотриазолін слід розглядати як засіб патогенетичної терапії атеросклерозу.

Література:

1. Береславская Е. Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е. Б. Береславская. – М. 2005. – 128с.
2. Белай И. М. Сравнительная оценка антиатеросклеротических эффектов средств лекарственных растений / И. М. Белай // Вісник проблем біології та медицини. – 1997. – вип. 26. – С. 108 – 114.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профи-лактики и лечения атеросклероза: Рос. рекомендации IV пересмотр. / Всерос. о-во кардиологов. – М., 2009. – 80 с.
4. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982.-С. 206-208,223-224; 241-242.
5. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) /Под ред.М.И. Прохоровой.-Ленинград: ЛГУ, 1982.-С. 181-183.
6. Jowsufoai S. Y. K., Siddigi M. 3-Hydroxy-3-MetylgJutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats II Experietia, 1976. — Vol 32, .Ns 8. — P. 1033-1034.

References:

1. Bereslavskaia E. B. Ateroskleroz. Sovremennyi vzghliad na lechenye y profylaktyku / E. B. Bereslavskaia. – M. 2005. – 128s.
2. Belai Y. M. Sravnytelnaia otsenka antyaterosklerotycheskykh effektov sredstv lekarstvennykh rastenyi / Y. M. Belai // Visnyk problem biolohii ta medytsyny. – 1997. – vyp. 26. – S. 108 – 114.
3. Dyahnostyka y korrektsyia narushenyi lypydnoho obmena s tseliu profylaktyky y lechenyia ateroskleroza: Ros. rekomendatsyy IV peresmotr. / Vseros. o-vo kardyolohov. – M., 2009. – 80 s.
4. Kolb V.H. Spravochnyk po klynycheskoi khymyy / V.H. Kolb, V.S. Kamyshnikov. – Mynsk: Belarus, 1982.-S. 206-208,223-224; 241-242.
5. Metody byokhymycheskykh yssledovanyi (lypydnyi y enerhetycheskyi ob-men). /Pod red.M.Y. Prokhorovoi.-Lennynhrad: LHU, 1982.-S. 181-183.
6. Jowsufoai S. Y. K., Siddigi M. 3-Hydroxy-3-MetylgJutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats II Experietia, 1976. — Vol 32, .Ns 8. — P. 1033-1034.