

ТІОТРИАЗОЛІН У ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ І БЕЗПЕКИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ COVID-19



КРИВЕНКО В.І.¹



КОЛЕСНИК М.Ю.¹



БЕЛЕНІЧЕВ І.Ф.^{1,2}



КУЧЕРЕНКО Л.І.^{1,2}



МАЗУР І.А.²



ЯДЛОВСЬКИЙ О.Є.³



ПАВЛОВ С.В.¹

¹ Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

² ТОВ НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

³ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, Україна

Незважаючи на впровадження військового стану в Україні з 24.02.2022 р. у зв'язку зі вторгненням в Україну російських військ, боротьба з хворобою COVID-19 та постковідним синдромом залишається важливою і складною проблемою як для медиків, так і для фармацевтів, тому і на сьогодні є актуальними розробка та впровадження в клініку нових методів та засобів для лікування COVID-19 та постковідного синдрому. Встановлено, що більшість людей, які хворіють на COVID-19, повністю одужують протягом кількох тижнів. Але деякі люди, навіть ті, у яких був легкий перебіг захворювання, можуть продовжувати відчувати певні симптоми після первинного одужання і мати ускладнення після COVID-19 (1, 2).

На сьогодні лікарі-клініцисти перебіг хвороби COVID-19 поділяють на три фази.

Перша фаза характеризується швидкою реплікацією вірусу, а симптоми викликані прямою цитотоксичною дією; фаза триває 7–8 днів, супроводжується легкими і часто неспецифічними симптомами, такими як лихоманка, нездужання, міалгія, головний біль, сухий кашель, почервоніння кон'юнктиви, біль у животі та діарея.

Друга фаза — гостра, або фаза пневмонії, зазвичай настає через 7–8 днів з моменту появи симптомів і характеризується високою температурою, кашлем і задишкою, які потребують ретельного спостереження та лікування. На цьому етапі у пацієнтів розвивається явна вірусна пневмонія; при візуалізації на КТ виявляються двосторонні інфільтрати або феномен «матового скла», ретенційні та тракційні бронхоектази, а в аналізах крові — лімфоцитопенія та підвищені рівні лактатдегідрогенази (ЛДГ) та С-реактивного білка. За даними досліджень, проведених за час пандемії, показники функції легень були знижені у 53 % пацієнтів, що свідчило про стійке порушення легеневої тканини.

Під час моніторингового дослідження за участю пацієнтів, які перенесли SARS-CoV-1, було показано, що порушення дифузії легень зберігалися приблизно в однієї третини хворих. Гістопатологічні зміни, що посилюються, аналогічні картині при SARS-CoV-1, спостерігалися і при пневмоніях, зумовлених COVID-19, з внутрішньоальвеолярним та інтерстиціальним відкладенням фібрину та хронічними запальними інфільтратами через кілька тижнів після початку захворювання. У пацієнтів розвивається імунна дисфункція, і за її надмірної активації виникає фаза ускладнень — третя фаза.

Третя фаза, яку переживає менша частина пацієнтів з COVID-19, характеризується позалегеновим системним гіперза-

пальним синдромом, який також називають «цитокіновий шторм» через надмірну реакцію імунної системи з надмірним виробленням прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення [1–8].

На жаль, на сьогодні не існує високоєфективних та безпечних лікарських засобів для комплексного лікування інфекції COVID-19, а також її наслідків. Зараз для терапії використовують наступні групи препаратів.

Противірусні препарати. У комплексному лікуванні COVID-19 основну роль відіграють противірусні препарати, що отримали позитивну оцінку при клінічному застосуванні в умовах пандемії: ремдесивір, лопінавір, ритонавір, галідезивір, арбідол (уміфеновір), хлорохін, гідроксихлорохін, рибавірін, фавіпіравір, озельтамівір, дарунавір. Однак при призначенні цих засобів, особливо літнім пацієнтам, виявляються численні серйозні побічні реакції — кардіотоксичність (іноді з летальним наслідком), нейротоксичність, гепатотоксичність, алергічні реакції, що потребує додаткового медикаментозного лікування.

У даний час також проводяться доклінічні випробування нових противірусних засобів для лікування COVID-19 із числа нових молекул з різним первинним фармакологічним ефектом: потенційні інгібітори протеаз, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), інгібітори інтегрази, протеасомні інгібітори, інгібітори білка злиття [1, 17, 18].

Блокатори ІЛ-6. Доказова база щодо засобів лікування COVID-19 швидко розширюється, і вже є засоби з підтвердженою ефективністю. Для обґрунтування практичних рішень проводиться велика кількість рандомізованих випробувань низки препаратів. Отримано нові дані, а також рекомендації щодо блокувальних рецепторів до інтерлейкіну (ІЛ)-6, включаючи тоцилізумаб та сарилумаб у пацієнтів з тяжким або вкрай тяжким

перебігом COVID-19. Тоцилізумаб та сарилумаб є препаратами моноклональних антитіл, які схвалені для використання при ревматоїдному артриті. Вони є антагоністами мембранозв'язаних та розчинних форм рецептора до ІЛ-6 (ІЛ-6R/sІЛ-6R). Тоцилізумаб дозволено використовувати для внутрішньовенного введення при ревматоїдному артриті, тоді як сарилумаб — для підшкірного введення, хоча для лікування COVID-19 вивчалася внутрішньовенне застосування обох препаратів. На підставі досліджень, присвячених ревматоїдному артриті, вважають, що при COVID-19 обидва препарати у вивчених дозах дозволять забезпечити дуже високе зв'язування з рецепторами. У даний час інгібітори ІЛ-6 перепрофілюють з точки зору їх показань, але не основного механізму, який зумовлює фармацевтичні ефекти. Ефективність при COVID-19 більше залежить від важливості сигнального шляху, опосередкованого ІЛ-6, у патофізіологічному каскаді захворювання, ніж від досягнення цільової концентрації препарату при введенні дози, що використовується [5–10, 33–35]. Анакінра та рецептор-антагоніст ІЛ-1 (РАІЛ) — рекомбінантні антагоністи рецептора ІЛ-1 або ІЛ-1β (залежно від дози). ІЛ-1 — ще один важливий цитокін, що бере участь у «цитокіновому штормі». Деякі дослідження показали, що вірус COVID-19 викликає піроптоз — форму програмованої смерті клітин при масовому вивільненні ІЛ-1β. У деяких звітах про клінічні випадки задокументовано ефективність цього препарату при помірній/тяжкій пневмонії COVID-19. Більше того, ретроспективне нерандомізоване когортне дослідження з невеликою вибіркою на популяції пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 показало ефективність анакінри у покращенні дихальної функції та зниженні 21-денної смертності. З огляду на обнадійливі результати цих попередніх до-

сліджень разом із механізмом дії препарату та його високим профілем безпеки анакінра або РАІЛ теоретично можуть бути надзвичайно корисними у боротьбі із захворюванням COVID-19 [8, 27, 29]. Проводяться доклінічні дослідження інтраназальної форми РАІЛ. Доклінічними дослідженнями показано, що РАІЛ гальмує апоптоз, підвищує експресію білків теплового шоку 70 кДа [29]. Таким чином, очевидно є терапевтична перспективність цього препарату в лікуванні COVID-19.

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

У комплексному лікуванні COVID-19 застосовуються імуномодулятори. На сьогодні задіяні кілька груп імуномодуляторів:

I. Препарати бактеріального походження: лізати мікроорганізмів — бронхо-ваксом, бронхо-мунал, рибомуніл, імуновак-ВП-4 (вакцина полікомпонентна), ісміджен, біостим, ІРС-19, імудон, рузам, флонівін-БС тощо; синтетичні препарати — лікопід.

II. Препарати рослинного походження: елеутерокок, китайський лимонник, женьшень, глід, левзея, ехінацея, імунал.

III. Мед і продукти бджільництва: прополіс, маточне молочко.

IV. Гормони, цитокіни і медіатори:

1. Препарати тимуса: природного походження — тактивін, тималін, тимотропін; синтетичні препарати — тимоген, імунофан.

2. Препарати кісткового мозку: природного походження — мієлопід; синтетичні препарати — сераміл.

3. Інтерферони: природного походження — інтерферон лейкоцитарний, лейкоінтерферон; рекомбінантні препарати — реалдерон, реаферон, інтрон А, віферон тощо.

4. Індуктори вироблення інтерферону: природного походження — саврац, рогасин, мегасин, кагоцел, гозалідон, рідостин, ларіфан; синтетичні препарати — циклоферон, аміксин, полудан, полігуацил, ампліген.

5. Інтерлейкіни: беталейкін, ронколейкін.

6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальні колонієстимулюючі фактори: лейкомакс, граноцит, нейпоген, лейкоцитарний трансфер-фактор.

7. Фактор некрозу пухлини α (у рамках мультидисциплінарної програми реабілітації пацієнтів після перенесеної інфекції COVID-19).

V. Похідні поліетиленпіперазину: поліоксидоній (азоксимеру бромід).

VI. Препарати, що містять нуклеїнові кислоти: природного походження — нуклеїнат натрію, зимозан; синтетичні препарати — метилурацил, пентоксил.

VII. Сульфоніпрімідинові похідні: діуцифон.

VIII. Похідні імідазолу: левамизол.

IX. Імуноглобуліни: імуноглобулін людини донорський, імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення, октагам, цитотект, інтраглобін, імуноглобулін протиалергічний. Рослинні препарати досить безпечні, але менш ефективні, вони вимагають більш тривалого прийому та можуть бути призначені у постінфекційному періоді пацієнтам з COVID-19 як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими імуноотропними препаратами [18, 31, 35, 37].

Азоксимеру бромід (поліоксидоній) — один із сучасних препаратів, застосовується в комплексному лікуванні опортуністичних інфекцій (герпетична інфекція, хламідіоз, уреоплазмоз, мікоплазмава інфекція); рецидивуючої піодермії та фурункульозу; алергічних та автоімунних захворювань, ускладнених інфекціями (атопічний дерматит, бронхіальна астма). Цей препарат є високомолекулярною, фізіологічно активною сполукою, що має виражену імуноотропну активність. Поліоксидоній впливає на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені і знижуючи підвищені показники імунітету. Мішенями для азоксимеру броміду є клітини як вродженого імунітету — фагоцити та природні кілери, так і адаптивного імунітету — лімфоцити. Препарат має імуномодулюючий та протизапальний ефект, характеризується наявністю детоксикаційної, антиоксидантної та мембраностабілізуючої активності. Як показав метааналіз клінічних досліджень, включення азоксимеру броміду як препарату патогенетичної терапії до складу комплексного лікування респіраторних інфекцій дає можливість краще контролювати симптоми інтоксикації та знижувати тяжкість перебігу інфекційно-запального процесу. Отже, азоксимеру бромід, що пригнічує нетоз, але при цьому не має імуносупресивної дії щодо противірусної імунної відповіді, є дуже перспективним імунопатогенетичним препаратом у комплексній терапії COVID-19. Але при цьому подвійна супресивна дія з боку вірусів SARS-CoV-2 та препаратів, що використовуються в терапії COVID-19, спрямованих на пригнічення факторів імунної відповіді, згодом може призвести до небажаних наслідків. Грамотний підбір імуноотропних препаратів для призначення в постінфекційному періоді COVID-19 може стати важливим інструментом для ефективної комплексної реабілітації пацієнтів незалежно від тяжкості перенесеної коронавірусної інфекції [21, 24, 37].

КОРТИКОСТЕРОЇДИ

Численними клінічними дослідженнями показано, що використання системних кортикостероїдів є більш бажаним порівняно з їх невикористанням і рекомендується у пацієнтів з тяжким і вкрай тяжким перебігом COVID-19. Абсолютні протипоказання щодо курсу системної терапії кортикостероїдами тривалістю 7–10 днів зустрічаються рідко. Застосування кортикостероїдів призводить до скорочення 28-денної смертності на 8,7 % у пацієнтів з вкрай тяжким та на 6,7 % — у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Однак до цього часу не вивчено лікарську взаємодію імуномодуляторів з кортикостероїдами

для системного застосування, а також вплив кортикостероїдів на імунітет [1, 2, 4, 5, 37].

ТРОМБОЛІТИКИ ТА АНТИКОАГУЛЯНТИ

Значно зріс інтерес до потенціалу застосування антикоагулянтів у хворих на COVID-19. Гепарин потенційно має переваги щодо інших антикоагулянтів через те, що має не тільки антикоагулянтні, але й протизапальні властивості (зменшення запалення легень та поліпшення оксигенації), а також — потенційно — противірусні властивості. Застосування антикоагулянтів побічно пов'язане зі зниженням смертності у всіх пацієнтів, і зокрема, у пацієнтів з більше ніж 3 балами за шкалою, що оцінює сепсисасоційовану коагулопатію (SIC score). Необхідно відзначити, що, як і за будь-яких випадків ДВЗ-синдрому, стан пацієнтів може прогресувати до гіпокоагулянтного фенотипу, коли рівень фібриногену починає знижуватися. У цьому випадку має бути розглянуто припинення антикоагулянтної терапії. Імовірно, пацієнти, які отримують безперервну замісну ниркову терапію або перебувають на екстракорпоральній мембранній оксигенації, можуть мати ускладнення, пов'язані з коагуляцією, і запобіжна антикоагулянтна терапія в таких випадках буде виправдана. На додаток до зростаючої кількості негативних подій, пов'язаних зі згортанням крові, приєднується наростання дефіциту антитромбіну-3, що веде до неможливості застосування гепарину в антикоагулянтній терапії. Багато медичних установ перейшли на бівалірудин при виборі антикоагулянтів, розробляючи схеми лікування. Невелика кількість випадків із застосуванням тромболітиків спільно з тканинним активатором плазміногену (tPA) у випадках гіпоксії, що погано піддається лікуванню, показує позитивні результати, пов'язані з нормалізацією індексу оксигенації при пролонгованих інфузіях. Зараз проводиться рекрутинг пацієнтів для різнобічних досліджень tPA.

Протизапальні властивості гепарину мають потенційні переваги. Зростаючий рівень D-димеру може опосередковано служити маркером запальної відповіді, що посилюється, у цій популяції. Теоретично при імуноотропній взаємодії — коли запалення та формування тромбіну безпосередньо взаємопов'язані — гепарин може знижувати запальну відповідь шляхом блокування утворення тромбіну. Проведений метааналіз свідчить про зниження смертності при застосуванні препаратів низькомолекулярного гепарину у хворих на гострий респіраторний дистрес-синдром, не пов'язаний з COVID-19. Гепарин може мати противірусні властивості, впливаючи на поверхневі білки злиття та інгібуючи прикріплення вірусу до клітини [1–3, 37].

Останнім часом усе більше засобів та зусиль спрямовують на лікування **постковідного синдрому**. Згідно з визначенням ВОЗ, постковідний синдром — це стан після COVID-19, що виникає у людей із ймовірно або підтверджено перенесеною інфекцією SARS-CoV-2, який зазвичай проявляється протягом 3 місяців від початку COVID-19 симптомами, які неможливо пояснити іншими причинами, та триває щонайменше 2 місяці [1–6, 34, 36, 37].

Загальні симптоми після перенесеного COVID-19 можуть включати втомлюваність, задишку та зниження розумових здібностей, таких як пам'ять або здатність зосередитися (когнітивна дисфункція).

Симптоми можуть з'явитися під час гострого епізоду COVID-19 або зберігатися після захворювання, можуть мінатися або повторюватися з часом. Перелік можливих проявів постковідного синдрому не є вичерпним, оскільки дослідження ще тривають [31].

Також виділяють доволі серйозні довгострокові ускладнення, особливо у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, які були госпіталізовані. Переважно це літні особи із супутніми захворюваннями, такими як:

- кардіоваскулярні (запалення серцевого м'яза);
- респіраторні (порушення функції легень);
- дерматологічні (висип);
- неврологічні (порушення відчуття смаку і запаху, порушення сну);
- психологічні (депресія, неспокій, перепади настрою).

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями більш схильні до ускладнень COVID-19. Варто звернути увагу на можливе погіршення їх функціональних можливостей після одужання. Згідно із сучасними даними, коронавірусна інфекція викликає помірний розлад дихальних шляхів та серцево-судинні порушення. У тяжких випадках інфекції, спричинені такими представниками родини коронавірусів, як SARS (ТОРС), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS) і COVID-19, можуть призвести до летального результату, у тому числі і тому, що всі ці форми коронавірусу дають пізні та відтерміновані серцево-судинні та респіраторні ускладнення. Висока експресія ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) у дихальній та серцево-судинній системах може захистити ці системи та зменшувати їхню дисфункцію, призводячи до зниження показників смертності після інфекції COVID-19 та інших видів коронавірусів.

Зазначимо, що ця терапевтична рекомендація (активація АПФ2 або збільшення його експресії) є прийнятною і може бути корисною для захисту серцево-легеневої системи від пізніх ускладнень тільки у разі коронавірусної інфекції. Більше ніж у 20 % госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 спостерігаються значні пошкодження міокарда, у тому числі міокардит із зниженою систолічною функцією та аритміями. Пацієнти з патологією серця через підвищений рівень АПФ2 у кардіоміоцитах більш схильні до розвитку інфекції, спричиненої SARS-CoV-2 [14, 19, 21]. На додаток до АПФ2-експресії асоційовані протеази, а саме трансмембранна протеаза серину 2 (TMPRSS2) та катепсин L (CTSL) полегшують проникнення вірусу в клітини. З огляду на ці дані стають зрозумілими наслідки цієї інфекції для осіб із захворюваннями серця. SARS-CoV-2 на 82 % є гомологічним людському бета-коронавірусу SARS-CoV і використовує ті ж механізми для подальшого зараження. При інфекції виникає дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та значно підвищується рівень циркулюючого ангіотензину II. Поліорганне ушкодження інфекцією при COVID-19 може мати загальну для всіх пацієнтів основу у вигляді ендотеліальної дисфункції. Це припущення підтверджується кількома клінічними доказами. Ендотеліальна дисфункція також підтверджується даними посмертних досліджень пацієнтів із COVID-19, які показують збільшення тромбоемболічних ускладнень, що передбачає лікування низькомолекулярним гепарином. Дані електронної мікроскопії свідчать про наявність значного пошкодження ендотеліальних клі-

тин, пов'язаного з проникненням у клітини SARS-CoV-2, поширеного тромбозу дрібних судин, мікроангіопатії, оклюзії капілярів альвеол та ознак неангіогенезу. Добре відомо, що пошкодження ендотеліальних клітин може значно активувати систему згортання через вплив тканинного фактора та інші шляхи. Отже, інфекція COVID-19, що посилюється ендотеліальною дисфункцією, генерує стан гіперкоагуляції [9, 11, 16–21, 29, 36]. Наслідком «цитокінового шторму» може стати розвиток порушень згортання крові. На початкових стадіях захворювання характерним є розвиток гіперкоагуляції без ознак коагулопатії споживання та ДВЗ-синдрому. Коагулопатія при COVID-19 характеризується активацією системи згортання крові у вигляді значного підвищення концентрації D-димеру в крові [1]. Кількість тромбоцитів помірно знижена, незначно подовжений протромбіновий час, значно підвищений фібриноген. Поодинокі дослідження вказують, що концентрація в крові антитромбіну рідко знижується до 80 %. Концентрація протеїну С суттєво не змінюється. Таким чином, коагулопатія при COVID-19, поряд з ознаками, характерними для розгорнутої фази ДВЗ-синдрому у вигляді високого рівня D-димеру, не має типових ознак споживання фібриногену та тромбоцитів. Також не відзначено споживання компонентів протизгортальної системи антитромбіну та протеїну С, характерного для ДВЗ-синдрому, що відзначається при сепсисі. Наявність коагулопатії при COVID-19 асоціюється із ризиком смерті. Крім того, у хворих на COVID-19 часто спостерігається артеріальний та венозний тромбоз. Аналіз секційних даних пацієнтів, загиблих від COVID-19, вказує на наявність, крім дифузного пошкодження альвеол, безлічі тромбозів дрібних судин легень і пов'язаних з цим множинних геморагій в альвеолах. У тромбоцитичній процес у легенях залучені мегакаріоцити, тромбоцити; тромби, що формуються, багаті не тільки фібрином, але і тромбоцитами. Відзначаються ознаки тромбоцитичної мікроангіопатії у легенях. Описано поствірусну імунну тромбоцитопенію, що виникає після зараження цілою низкою патогенів, включаючи тяжкий гострий респіраторний синдром при SARS-CoV-1, грип та вірус Зіка. Крім того, раптова глибока тромбоцитопенія була виявлена на 29-й день на фоні одужання у пацієнта з COVID-19 [22].

Неврологічні прояви були описані майже у половині пацієнтів із тяжкою інфекцією COVID-19. Вони включають гострі цереброваскулярні ускладнення (наприклад, інсульт), симптоми порушення свідомості та міалгії. Цікаво, що загальна кількість лімфоцитів у крові була значно нижчою у пацієнтів із симптомами, пов'язаними з ЦНС (наприклад, головний біль, запаморочення, атаксія), або м'язовими симптомами (наприклад, міалгія). Також у цієї групи спостерігався підвищений рівень С-реактивного білка у плазмі порівняно з пацієнтами без симптомів з боку м'язів. Імунологічні дані у пацієнтів із COVID-19 з неврологічними симптомами збігаються з раніше отриманими даними, що описують значно знижену кількість лімфоцитів у крові. У ретроспективному звіті про пацієнтів з COVID-19 описано енцефалопатію або постійні зміни свідомості приблизно в одній п'ятій хворих людей. Примітно, що рівні прозапальних цитокінів у плазмі крові (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-2R) були значно вищими за смертельних випадків COVID-19, що вказує на гіперцитокінемію або синдром «цитокінового

шторму», про який також повідомлялося при SARS-CoV-1 і який може лежати в основі енцефалопатії [11]. Крім гострих наслідків «цитокінового шторму», нещодавній метааналіз випадків делірію у пацієнтів блоку інтенсивної терапії показав наявність стійких нейрокогнітивних порушень, що зберігалися після виписки, а також легких когнітивних порушень.

З огляду на деякі нові ознаки гіперцитокінемії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 описані відстрочені неврологічні ускладнення після інфекцій SARS-CoV-1 та MERS-CoV, такі як периферична нейропатія, міопатія, енцефаліт Бікерстаффа та синдром Гіена — Барре, при цьому зазначені патології відзначаються через два-три тижні після респіраторних симптомів, можливе тяжке тривале марення, особливо у літніх пацієнтів, які більш схильні до постінфекційних нейрокогнітивних ускладнень. Є достатньо доказів розвитку несприятливих психоневрологічних ефектів, що включають когнітивні порушення та порушення сну, марення, гіпоманію, манію, депресію та психоз. Гіпокампус особливо вразливий для коронавірусних інфекцій, що збільшує ймовірність постінфекційного погіршення пам'яті та прискорення прогресування нейродегенеративних розладів, наприклад хвороби Альцгеймера. Попередні нейропсихологічні дослідження віддалених результатів показали, що у 78 % дорослих пацієнтів, які потребують з різних причин вентиляції легень, через рік після виписки спостерігаються порушення уваги, пам'яті, мовлення. У близько половини пацієнтів ці порушення зберігалися і пізніше, до 2 років. Отже, можна з великою частотою ймовірності припускати, що психопатологічні порушення викликані вірусним механізмом дії, або є побічним ефектом прийому препаратів, або обумовлені сумою цих факторів.

Відомо, що хворі на рак схильні до інфекції COVID-19. Вивчається питання, чи може інфекція COVID-19 посилювати схильність до раку. Після активації основних сигнальних шляхів, залучених до абераційного клітинного зростання, унаслідок наступного «цитокінового шторму» послаблюється реакція імунної системи на пухлини, і через накладені мутагенні та/або канцерогенні події у пацієнтів може розвинути рак. Існують запальні реакції, які можуть сприяти раку. Порушення регуляції імунної реакції на SARS-CoV у мишей з дефіцитом TRIF пов'язується з абераційним проти-вірусним IFN (IFN- α та IFN- β), про-запальними цитокінами та хемокінами (IL-6, TNF- α , IFN- γ та хемоатрактантом моноцитів CCL5) і інтерферонстимульованою генною відповіддю (RSAD2, IFIT1 і CXCL10), що є ще одним можливим фактором розвитку раку. Передбачається існування явного зв'язку між новою коронавірусною інфекцією та розвитком раку шляхом активації сигнальних шляхів MAPK та JAK-STAT та транскрипційного фактора NF- κ B. Сигнальний шлях MAPK, що активується при інфекції COVID-19, бере участь в онкогенезі низки ракових захворювань, включаючи гепатоцелюлярну карциному, рак надниркових залоз, рак ендометрія, коло-ректальний рак та аденоми гіпофіза [1, 2, 20, 29]. Уведення протівірусних агентів та інші запропоновані способи лікування (наприклад, використання гідроксихлорохіну — протималарійного лікарського засобу) можуть викликати стійкість до протиракової терапії, такої, як використання засобів таргетної терапії та імунотерапії. Більш того, вірусна інфекція може поставити під загрозу таргетні методи лі-

кування, оскільки багато існуючих засобів націлені на фактори зростання, які, можливо, схильні до вірусної трансдукції; однак це ще належить з'ясувати. У пацієнтів з інфекцією COVID-19 спостерігається загальне виснаження Т-клітин, що може вплинути на нормальний розвиток циклу імунітету проти раку.

Таким чином, коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом, у тому числі «цитокіновим штормом», що призводить до оксидативного стресу, вторинної мітохондріальної дисфункції, енергодефіциту і лактатацидозу в клітині і до порушення функції і загибелі клітин за типом апоптозу або навіть некрозу [31–35]. Усе це теоретично обґрунтовує перспективність застосування в комплексній терапії COVID-19 препаратів з протизапальною, антиоксидантною, кардіопротективною активністю, таких як Тіотриазолін.

Механізм політропної дії Тіотриазоліну — антиоксидантний. Тіотриазолін реактивує антиоксидантні ферменти і гальмує оксидативний стрес. Тіотриазолін є сквенджером активних форм кисню і монооксиду азоту. Є дані, що Тіотриазолін виявляє імуномодулюючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також підвищуючи кількість Т-лімфоцитів. Тіотриазолін виявляє протизапальну активність, знижуючи експресію прозапальних цитокинів — IL-1b, IL-6, TNF- α , а також С-реактивного білка, стабілізує мембрани базофілів, тучних клітин і еозинофілів [23–26]. Тіотриазолін виявляє ендотеліопротективну активність, що має велике значення при COVID-19, тому що при цьому захворюванні розвивається ендотеліальна дисфункція. Тіотриазолін підвищує біодоступність NO, щільність ендотеліоцитів, підвищує експресію VEGF і ендотеліальної синтази монооксиду азоту (eNOS) [28–30].

Відомо, що COVID-19 викликає низку ускладнень, порушує згортальну систему крові і призводить до тромбоутворення. Тіотриазолін виявляє фібринолітичні і антиагрегантні властивості — зменшує в крові рівень тромбоксанів. Актуальними є дані про кардіопротективну дію Тіотриазоліну (11 звітів з доклінічних та клінічних досліджень) — зниження летальності, поліпшення ЕКГ, зменшення зони некрозу, підвищення АТФ, зниження лактоацидозу в кардіоміоцитах шляхом утилізації лактату в піруватдегідрогеназній активності, нормалізація циклу Кребса, активація в умовах гострої ішемії компенсаторного малат-аспартатного шунта. За силою кардіопротективної дії Тіотриазолін перевершує деякі метаболітопротективні кардіопротектори. Нейротоксичний вплив SARS-CoV-2 також обумовлює використання Тіотриазоліну, який проявляє нейропротективну дію при хронічній церебральній ішемії, гальмує нейроапоптоз і оксидативний стрес [28–30]. Медикаментозна терапія COVID-19 є агресивною, викликає низку серйозних побічних реакцій з боку печінки і має низку протипоказань (пацієнти з печінковою недостатністю, які перенесли гепатит, літні пацієнти). У кінці 80-х рр. минулого століття експериментально і клінічно доведено високу гепатопротективну активність Тіотриазоліну (3 звіти з доклінічних та клінічних досліджень). Тіотриазолін відноситься до V класу токсичності — практично нетоксичні речовини, а за період з 2007 по 2020 р. частота побічних реакцій лежить у межах 0,000007–0,0027 % (рідкісні) [23].

Розглянемо докладніше фармакологічні ефекти Тіотриазоліну. Препарат активує антиоксидантні ферменти — су-

пероксиддисмутази, каталазу, глутатіонпероксидазу, сприяє більш економному витрачання ендогенного антиоксиданта — α -токоферолу, нормалізує тиол-ди-сульфідну систему і підвищує рівень відновленого глутатіону, гальмує окиснювальну модифікацію білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, знижуючи утворення маркерних продуктів цих процесів — нітротриозину, 8-гідроксигуаніну, карбонілованих білків та малонового діальдегіду. За силою антиоксидантної дії Тіотриазолін вірогідно перевершує в кілька разів такий природний антиоксидант, як α -токоферол, а також відомі синтетичні антиоксиданти — дибунол (іонол), емоксипін, мексидол, ацетилцистеїн. Дослідженнями *in vitro* було показано, що Тіотриазолін у діапазоні концентрацій 10^{-5} – 10^{-7} М знижує концентрацію таких активних форм кисню (АФК), як супероксидрадикал (O_2^-) та пероксинітрид ($ONOO^-$). Подібну дію Тіотриазолін виявляє завдяки тому, що в його структурі міститься тиольна група, що надає всій молекулі високі відновлювальні властивості та здатна приймати від АФК електрони. У результаті сірка в тиольній групі переходить з дво- до чотиривалентного стану. Тіотриазолін зменшує утворення АФК у біоенергетичних реакціях у мітохондріях, а також у ксантинооксидазній реакції. Найбільш вивчено протективну дію Тіотриазоліну щодо сульфгідрильних груп цистеїнових та метіонінових фрагментів білкових молекул. Тіотриазолін конкурує з цими структурами за супероксидрадикал, унаслідок чого запобігає як оборотній, так і необоротній їхній модифікації. Найбільш значуща за ефективністю дія Тіотриазоліну реалізується щодо необоротної модифікації сульфгідрильних груп низки білкових молекул під дією АФК. Так, Тіотриазолін гальмує утворення в білках необоротних сульфоксидів та сульфонових груп, які надалі легко окиснюються. Здійснюючи гальмуючий вплив на необоротну окисну модифікацію сульфгідрильних груп цистеїнових фрагментів білкових молекул, Тіотриазолін нормалізує зрушення red/oxi-регуляції в умовах оксидативного стресу. Насамперед Тіотриазолін запобігає розвитку порушення рівноваги тиосульфідної системи при гіперпродукції АФК, забезпечуючи такі функції, як передача клітинного сигналу через рецепторно-іоніформний комплекс, зберігання активності білків, ферментів, факторів транскрипції та цілісність клітинних мембран. Тіотриазолін перешкоджає необоротній інактивації фактора транскрипції NF- κ B, захищаючи від надлишку АФК чутливі залишки цистеїну — Cys 252, Cys 154 та Cys 61 у його ДНК-зв'язуючих доменах. Крім того, Тіотриазолін може брати участь у відновленні цих груп при оборотній інактивації, беручи на себе роль Redox Faktor-1. Гальмуючи окисну інактивацію фактора транскрипції NF- κ B при надлишку АФК, Тіотриазолін, можливо, посилює активність експресії редокс-чутливих генів, відповідальних за синтез білків рецепторів.

Таким чином, у механізмі антиоксидантної дії Тіотриазоліну можна виділити наступне: зменшуючи концентрацію АФК (супероксидрадикал та пероксинітрид) за рахунок як прямої взаємодії з ними, так і гальмування шляхів їх утворення, цей препарат знижує ступінь окисної модифікації білкових структур рецепторів. Дослідженнями член-кор. НАН та НАМН України І.С. Чекмана було встановлено, що Тіотриазолін підвищує ефективність β -адреноблокаторів, блокаторів АТ2 при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця (ІХС) за рахунок

збереження чутливості адренорецепторів та ангіотензинових рецепторів в умовах активації оксидативного стресу при цих патологіях серцево-судинної системи. Тіотриазолін сприяє підвищенню рівня відновленого глутатіону, який регулює red/oxi-механізми експресії генів, відповідальних за синтез рецепторних білків. Тіотриазолін в силу своєї антиоксидантної дії захищає мембрани гепатоцитів та кардіоцитів шурів, знижуючи процеси пероксидації фосfolіпідів мембран при Fe²⁺-залежному перекисному окисненні *in vitro* та в умовах модельної патології. Тіотриазолін захищає мембрани мітохондрій печінки при токсичному гепатиті та нейронів при ішемії головного мозку. Цей ефект підтверджується збереженням мембранного потенціалу мітохондрій та функціональною збереженістю циклоспорин-А-залежної мітохондріальної пори. Мембраностабілізуюча активність Тіотриазоліну реалізується завдяки його антиоксидантному механізму і може виявлятися в гальмуванні процесів перекисного окиснення ліпідів у мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінки (зниження утворення МДА, гальмування біохемілюмінесценції) при її токсичному ураженні. Мембранопротективна активність Тіотриазоліну проявляється також у здатності нормалізувати низку фізико-хімічних параметрів структури мембран (флуоресценція 1,8-аніліно-8-сульфонат амонію, що демонструє цілісність мембран, власна білкова флуоресценція, константа Штерна — Фольмера (швидкість гасіння вільних радикалів), мікрров'язкість). Здатність Тіотриазоліну модифікувати систему згортання крові, змінюючи показники згортання у бік активації системи фібринолізу, показана при проведенні доклінічних і клінічних досліджень як в умовах фізіологічної норми, так і при інфаркті міокарда. Можна припустити, що фібринолітичний ефект Тіотриазоліну має чіткий антиоксидантний механізм. Тіотриазолін зменшує утворення проміжних та кінцевих продуктів окисної модифікації ліпідів та білків, які беруть участь у формуванні тромбозу як у нормі, так і при ішемії міокарда. Тіотриазолін гальмує гіперпродукцію АФК, пероксинітриду, кисневих радикалів, пероксидів, епоксидів, альдегідів, ліпопероксидів арахідонової кислоти, які викликають розслаблення гладком'язових клітин стінок судин і уповільнення кровотоку в результаті опосередкованої активації гуанілатциклази, що сприяє формуванню тромбу. Також при ішемії міокарда Тіотриазолін у тромбозитах значно підвищує активність глутатіонпероксидази, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, ймовірно, призводить до зменшення рівня тромбоксанів, які беруть участь у тромбоутворенні. Не виключається вплив Тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазміногену. У досліджах на тваринах та при проведенні клінічних досліджень встановлено, що Тіотриазолін стимулює синтез білка, підвищуючи рівень РНК та утилізацію вільних амінокислот. Ця дія встановлена як у нормі у відносно здорових пацієнтів, так і при інфаркті міокарда, хронічній серцевій недостатності, алкогольній хворобі, а також при фізичних навантаженнях. У методичних рекомендаціях для спортивних лікарів Тіотриазолін позиціонується як метаболітопротективний кардіопротектор і регулятор обмінних процесів, у тому числі і білкового [23–30].

Відомо, що Тіотриазолін регулює АФК- та NO-залежні механізми апоптозу шляхом підтримки експресії антиапоп-

тичного білка bcl2 на фізіологічному рівні. Злоякісні новоутворення можуть бути ініційовані при гіперекспресії bcl2 [29].

Тіотриазолін також гальмує окисну модифікацію нуклеїнових кислот, активація якої призводить до мутацій та раку. Так, в експерименті при моделюванні патологічних станів, що призводять до активації окислятивного стресу, спостерігали зниження маркера окисної модифікації нуклеїнових кислот — 8-гідроксигуаніну під дією Тіотриазоліну в сечі тварин.

Є дані, що Тіотриазолін виявляє імуномодулюючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також кількість Т-лімфоцитів.

У численних дослідженнях встановлено, що Тіотриазолін виявляє проти-запальну активність, перешкоджаючи необоротній інактивації фактора транскрипції NF- κ B та гальмує експресію прозапальних цитокінів — IL-1b, IL-6, TNF- α , а також С-реактивного білка, індукційної синтази монооксиду азоту. Тіотриазолін стабілізує мембрани базифілів гладких клітин та еозинофілів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів. При проведенні доклінічних досліджень та вивченні загальної та специфічної токсичності, згідно з вимогами Фармакологічного комітету МОЗ СРСР та Державного експертного центру МОЗ України, не було виявлено тератогенних, канцерогенних та ембріотоксичних властивостей Тіотриазоліну. У цих дослідженнях Тіотриазолін не виявляв загально-токсичної дії як у терапевтичній дозі, так і в дозах, що перевищують її у 5 і 10 разів, при 180-добовому введенні гризунам, а також собакам і кішкам [23–30].

Беручи до уваги вищевикладені дані, що переконливо доводять негативну роль АФК, цитотоксичних інтермедіатів оксиду азоту та окислятивного стресу в механізмах запалення, болю та набряків, включення Тіотриазоліну в комплекс лікування прогнозовано потенціє дію засобів базової терапії. Також, враховуючи низку серйозних побічних ефектів базових нестероїдних протизапальних та анальгетичних ненаркотичних засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, призначення в комплексній терапії антиоксидантів, у тому числі **Тіотриазоліну, може підвищити безпеку пропонованого медикаментозного лікування.**

До дуже цікавих ефектів Тіотриазоліну відноситься його захисна дія на **ендотелій судин**, що має велике значення при COVID-19, тому що при даній патології неминуче розвивається ендотеліальна дисфункція. Відзначено, що формування ендотеліальної дисфункції при COVID-19 швидше відбувається у літніх пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Ендотеліальна дисфункція є предиктором таких грізних захворювань, як інсульт та інфаркти міокарда. Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом і для його стабілізації і подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з низькомолекулярними тіолвмісними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонін) стійких S-нітрозольних комплексів. У разі дефіциту тіольних сполук при COVID-19 порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикал та гідроксилрадикал, з перетворенням на цитотоксичний продукт — пероксинітрид. При цьому спостерігається посилення формування дисфункції ендотелію. У звітах з доклінічного вивчення Тіотриазоліну та в дисертаційних дослідженнях показано, що Тіотриазолін

підвищує біодоступність NO, підвищуючи рівень SH-сполук, а також самостійно утворюючи нітрозотіольні комплекси з NO. Усе це захищає NO від взаємодії з активними формами кисню та від його перетворення на цитотоксичний та прозапальний пероксинітрид. Тіотриазолін підвищує щільність ендотеліоцитів, щільність проліферуючих ендотеліоцитів, підвищує експресію васкулоендотеліального фактора та eNOS. У клінічних дослідженнях показано, що комбінування Тіотриазоліну та аргініну призводить до значного посилення ендотеліопротективної дії та справляє протективний вплив на синтез та транспорт NO, його біодоступність.

Відомо, що COVID-19 призводить до ускладнень, порушує систему згортання крові і викликає тромбоутворення. Тіотриазолін виявляє фібринолітичні та антиагрегантні властивості. Отримано численні дані, що при ішемії міокарда Тіотриазолін значно підвищує активність глутатіонпероксидази у тромбоцитах, знижує накопичення продуктів окисної модифікації ліпідів, що, ймовірно, призводить до зменшення рівня тромбоксанів, які беруть участь у тромбоутворенні. Не виключається вплив Тіотриазоліну на АФК-залежні механізми експресії тканинного плазміногену.

З огляду на ускладнення з боку серцево-судинної системи, викликані впливом як самого коронавірусу, так і препаратів, що застосовуються при лікуванні COVID-19, актуальними є дані про кардіопротективну дію Тіотриазоліну, які були отримані в низці доклінічних та клінічних досліджень, а також підтверджені 20-річним досвідом його застосування у кардіології. Тіотриазолін знижує летальність, покращує показники ЕКГ, зменшує зону некрозу при експериментальному інфаркті міокарда. Тіотриазолін посилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій і підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот (ВЖК), глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний анаеробний гліколіз і запобігає розвитку лактоацидозу в кардіоміоцитах, нормалізує роботу ферментів циклу Кребса, а в умовах ішемії міокарда активує компенсаторний малат-аспартатний шунт енергії (більш продуктивний і безпечний, ніж анаеробний гліколіз). Існує єдиний препарат, що активує перетворення лактату на піруват, — це Тіотриазолін. Тіотриазолін стимулює лактатдегідрогеназу у напрямку утворення пірувату з лактату, що, по-перше, усуває лактатацидоз та нормалізує внутрішньоклітинний рН, по-друге, стимулює роботу циклу Кребса завдяки збільшенню кількості пірувату. Крім цього, Тіотриазолін стимулює глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназу та низку інших ключових ферментів гліколізу, що дозволяє вважати його прямим активатором гліколізу.

Інші метаболітотропні кардіопротектори, представлені на ринку, впливають на іншу частину метаболічних каскадів, у яких задіяні вільні жирні кислоти. На сьогодні велика кількість препаратів надає енергетичну підтримку саме у цьому сегменті — при метаболізмі ВЖК. Відомо, що метаболітотропний препарат карнітин максимально відкриває можливості надходження ВЖК у клітину, що призводить до покращення метаболізму у присутності кисню. Однак при ішемії в результаті збільшення надходження ВЖК у клітину підвищується кількість недоокиснених продуктів, і клітина піддається агресивному впливу продуктів бета-окиснення.

Точка прикладання іншого препарату, мілдронату, також транспорт ВЖК усередину клітини, тобто спроба по-

ліпшення метаболічних процесів у ній. Триметазидин, що найбільш широко використовується на сьогодні, блокує фермент, який каталізує процес бета-окиснення, унаслідок чого окислення йде повільніше, тому в умовах дефіциту кисню в клітині накопичується менше продуктів бета-окиснення. Тіотриазолін діє і з цього боку каскаду, проте механізм відрізняється. У структурі препарату міститься тіольна група — акцептор електронів, що важливо за наявності недоокиснених продуктів, які намагаються «стабілізувати» свою структуру. За силою кардіопротективної дії Тіотриазолін перевершує такі відомі кардіопротектори, як мілдронат, L-карнітин, триметазидин (предуктал), рибоксин, цитофлавін, янговіт, мітомін, коензим Q₁₀, АТФ-лонг. У клінічних дослідженнях більше ніж на 1000 пацієнтів (у тому числі старечого віку) було показано позитивний вплив Тіотриазоліну на стан кардіогемодинаміки при ІХС. Тіотриазолін помітно знижував загальний периферичний опір судин, вірогідно збільшував об'єм серцевого викиду з прогресуючим зниженням витрати енергії на міокард. Поряд із цим у групі пацієнтів, які отримували Тіотриазолін, підвищувалася толерантність до фізичного навантаження, що супроводжувалося помітним зростанням інотропного резерву міокарда. Також Тіотриазолін підвищував ефективність базової антигіпертензивної та антиангінальної терапії. На тлі призначення Тіотриазоліну при гострому коронарному синдромі відбувалося вірогідне зниження смертності, пов'язане зі зменшенням кількості шлуночкових аритмій, швидше відновлення скорочувальної функції міокарда.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в НМУ ім. О.О. Богомольця (Київ) проводилася оцінка клінічної ефективності Тіотриазоліну порівняно з плацебо у 292 пацієнтів зі стабільною стенокардією функціонального класу II–III (2011 р.). Порівняно з плацебо у групі Тіотриазоліну середня кількість нападів стенокардії на тиждень зменшилася на 46,32 %, у контрольній групі — на 33,24 % (відмінність вірогідна, $p = 0,028$), кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину — на 57,94 та 47,75 % відповідно ($p = 0,031$). Середня кількість епізодів ішемії за добу зменшилася з 6,58 на початку до 4,85 під час заключного візиту в основній групі та з 4,74 до 3,9 — у контрольній, відносне зменшення становило 26,36 % в основній групі та 17,32 % у контрольній ($p = 0,008$). Частка пацієнтів з достатньою ефективністю в основній групі становила 42 % (95% ДІ: 34,65–51,05 %), тоді як у контрольній групі — 25 % (95% ДІ: 18,62–33,12 %) ($P = 0,003$).

Є порівняльні дослідження Тіотриазоліну з мельдонієм та триметазидином, з часом накопичуватимуться нові дані. Дослідження при гострому коронарному синдромі показали, що Тіотриазолін у парентеральній формі може призначатися з першого дня захворювання. Відбувалося вірогідне зниження смертності, пов'язане зі зменшенням кількості шлуночкових аритмій, швидше відновлення скоротливої функції міокарда. На особливу увагу заслуговує велика робота за участю 8298 пацієнтів з різними захворюваннями серцево-судинної системи, у тому числі 5700 пацієнтів з різними варіантами ІХС. Доведені ефекти Тіотриазоліну — це вірогідне зменшення кількості шлуночкових аритмій та корекція порушень ритму (екстрасистолія, пароксизмальна форма фібриляції передсердь, синдром слабкості синусового вузла). Препарат має точку

прикладання також при міокардіодистрофіях, тому що працює в умовах як нестачі, так і достатньої кількості O₂. Крім того, він покращує метаболізм не тільки кардіоміоцита, а й клітин ЦНС, печінки тощо. Останні дані вказують також на нейротоксичний вплив SARS-CoV-2, що, зокрема, проявляється у вигляді гострого респіраторного дистрес-синдрому внаслідок токсичного пошкодження стовбура мозку, що призводить до розладу кардіореспіраторного центру та зупинки дихання.

Доклінічними дослідженнями було встановлено нейропротективну активність Тіотриазоліну при гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК). Так, введення Тіотриазоліну призводило до зменшення летальності, підвищення щільності нейронів сенсорної зони кори головного мозку, гальмування нейроапоптозу, підвищення АТФ та АДФ у тканинах мозку та гальмування окислятивного стресу. Також введення Тіотриазоліну призводило до зниження неврологічної симптоматики після моделювання ГПМК.

Показано високу ефективність клінічного застосування Тіотриазоліну при лікуванні судинної патології ока — трансудативних форм центральних хоріоретинальних дистрофій.

Показано, що при включенні Тіотриазоліну в комплексне лікування дітей з функціональною патологією ЦНС поліпшення стану досягається в короткі терміни, а також відзначаються віддалені результати. Антибіотики групи цефалоспоринов, які застосовуються в лікуванні COVID-19, призводять до дефіциту ГАМК та інших нейротрансмітерів, що підвищує судомну готовність головного мозку, а також до депресії, тривожності, кошмарних сновидінь. Установлено, що Тіотриазолін підвищує протисудомну активність базового препарату карбамазепіну та протитривожну активність гліцину та ноофену при призначенні дітям та підліткам. Комбінування Тіотриазоліну з гліцином підвищує стійкість нейронів до гіпоксії шляхом гальмування гіперзбудливості NMDA-глутаматних рецепторів (потенціювання *red/oxi*-механізму), а також посилення ГАМКергічних властивостей гліцину та підвищення концентрації ГАМК у головному мозку. Комбінування Тіотриазоліну та гліцину підвищує стійкість нейронів до гіпоксії завдяки посиленню функціонування компенсаторних механізмів вироблення АТФ (ГАМК-шунт).

Медикаментозна терапія COVID-19 є агресивною і має низку серйозних побічних реакцій з боку печінки та низку протипоказань (пацієнти з печінковою недостатністю, які перенесли гепатит, літні пацієнти). Наприкінці 80-х років минулого століття встановлено високу **гепатопротективну активність Тіотриазоліну**. Показано, що Тіотриазолін призводить до нормалізації активності АЛТ та АСТ, ЛДГ, знижує тимолову пробу, підвищує рівень білка та знижує активність окислятивного стресу. Тіотриазолін модулює процеси біотрансформації ксенобіотиків, збільшує активність детоксикаційної системи печінки, резистентність гепатоцитів. Показано, що застосування Тіотриазоліну при лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки супроводжується позитивною динамікою клініко-біохімічної активності захворювання; регресуванням клінічних симптомів, значним зниженням вираженості цитолітичного синдрому, поліпшенням білково-синтетичної функції печінки. Включення Тіотриазоліну з пірацетамом у комплексну терапію

хворих на субкомпенсований цироз печінки призводить до істотного зниження симптомів печінкової енцефалопатії, покращуючи якість життя пацієнтів. Включення Тіотриазоліну в лікування хворих на цироз печінки надає хороший терапевтичний ефект, у тому числі призводить до нормалізації маркерів фібротичних процесів протягом 6 місяців. Тіотриазолін при його призначенні при гострому ураженні печінки парацетамолом сприяє суттєвому зменшенню проявів оксидативного стресу, зниженню концентрації IL-1 β , зменшенню рівня ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз, відновленню активності супероксиддисмутази, каталази, компонентів системи глутатіону печінки, росту N-деметилазної та р-гідроксилазної активності мікросом, поліпшенню гістологічної структури печінки (збереження структури печінкової часточки, зменшення явищ білкової дистрофії гепатоцитів та лімфогістіоцитарної інфільтрації портальних трактів) [23–30].

! Таким чином, Тіотриазолін — вітчизняний препарат з імуномодулюючою, протизапальною, антиоксидантною, кардіопротективною, гепатопротективною дією та з великим досвідом застосування у клінічній практиці і добре вивченим профілем безпеки є перспективним засобом для профілактики інфікування та лікування (у складі комбінованої терапії) хворих на COVID-19. Усе це дає підстави для проведення клінічних випробувань Тіотриазоліну з метою обґрунтування його застосування для профілактики інфікування коронавірусом та лікування коронавірусної хвороби, а також її ускладнень.

Було організовано відкрите проспективне рандомізоване суцільне порівняльне дослідження 1004 пацієнтів з доведеним діагнозом коронавірусної пневмонії на базі установи «Гомельський обласний клінічний госпіталь інвалідів Вітчизняної війни» (листопад і грудень 2020 року) та проспективне суцільне дослідження 797 пацієнтів на базі державного закладу охорони здоров'я «Гомельська міська клінічна лікарня № 3» у лютому 2021 року. До складу комплексної терапії (гормони, антикоагулянти, антиагреганти) включали Тіотриазолін 2,5% — 4,0 мл внутрішньовенно на 150 мл фізрозчину 1 раз на день протягом 10 днів. За даними КТ, усі 1004 пацієнти мали ознаки двосторонньої вірусної пневмонії, характерні для COVID-19. Було встановлено, що інфекція COVID-19 перебігає з вираженим порушенням оксигенації крові, пошкодженням альвеол, мітохондрій та порушенням окисного фосфорилування. Єдиним шляхом вироблення енергії для життєво важливих процесів при тяжкому перебігу захворювання є анаеробне окиснення глюкози, яке погано поповнює потреби організму в енергії. Результатом такого шляху вироблення енергії є виражений ацидоз зі швидким зростанням лактатдегідрогенази венозної крові, протонів водню в цитоплазмі або лактату в артеріальній крові, що безпосередньо корелює з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. Підсумок — загибель клітини. Своєчасна антикоагулянтна терапія, зниження ймовірності тромбозу знижує рівень ЛДГ у крові. З відомих препаратів, що безпосередньо знижують рівень лактату в крові, обґрунтоване застосування Тіотриазоліну, який

дозволяє розгорнути реакцію утворення пірвіноградної кислоти з лактату, що активує малат-аспартатний шунт у мітохондріях, роботу циклу Кребса. Використання Тіотриазоліну у пацієнтів у дослідженні дозволило стабілізувати їх стан, зменшити пошкодження клітин, вірогідно знизити рівень ЛДГ в основній групі в динаміці на 342,7 \pm 92,8 Од/л (з 495,7 \pm 136,8 Од/л до 153,0 \pm 26,5 Од/л за 5 днів використання) порівняно з контрольною групою ($p = 0,0001$), значно покращити якість життя пацієнтів. Встановлено, що комплексна антикоагулянтна й індивідуальна глюкокортикостероїдна терапія в поєднанні з киснетерапією, використанням Тіотриазоліну у пацієнтів високого ризику несприятливого результату з інфекцією COVID-19 дозволила збільшити виживаність з 82,1 до 96,8 % на госпітальному етапі ($p = 0,0001$) [37].

Дослідженнями, проведеними у ННМЦ «Університетська клініка ЗДМУ» із залученням 62 хворих (від 30 до 65 років) з постковідним синдромом, які на тлі базової терапії (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота) отримували Тіотриазолін у таблетках (по 200 мг) або супозиторіях (препарат Далмаксін по 0,2 г, діюча речовина — тіотриазолін) двічі на день протягом 30 діб, встановлено, що після лікування у групі пацієнтів, які приймали Тіотриазолін, зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість та підвищена втомлюваність. Сатурація у 40 (95,2 %) пацієнтів основної групи підвищилася до 98–99 %. У контрольній групі у 9 (45 %) з 20 пацієнтів сатурація була на рівні 98 %.

Застосування Тіотриазоліну призводить до вірогідного підвищення експресії eNOS (вірогідне підвищення щодо групи пацієнтів при надходженні в середньому на 134,3 % та щодо групи базової терапії — на 73,8 %), що свідчить про ендотеліопротективну активність досліджуваного препарату. Тіотриазолін вірогідно знижує у крові хворих рівень D-димеру (біохімічний маркер тромбоутворення; вірогідне зниження щодо групи пацієнтів при надходженні на 32,3 % та щодо групи базової терапії — на 16,1 %), а також нормалізує показник міжнародного нормалізованого відношення, який відображає стан згортальної системи крові. Тіотриазолін вірогідно зменшує агрегаційну активність тромбоцитів на 32 % та швидкість агрегації на 30-ту секунду — на 54 % (щодо показників відносно здорових пацієнтів). Усе це свідчить про виражені антиагрегантні та фібринолітичні ефекти Тіотриазоліну, а також його здатність знижувати ризики інфарктів та інсультів при постковідному синдромі [36].

Уведення в базову терапію хворих з постковідним синдромом Тіотриазоліну у вигляді таблеток або супозиторіїв забезпечує гепатопротективний ефект, що проявляється у зниженні АЛТ та АСТ на 56,4 та 67,1 % порівняно з показниками групи хворих при надходженні та на 48,5 та 61,0 % порівняно з групою хворих, які отримували базову терапію; у нормалізації тимолової проби, ГГТ та значень загального білірубину та зменшенні проявів цитолітичного синдрому. Важливо зазначити, що у групі хворих, які отримували базову терапію, значення АСТ залишилися підвищеними. Також у пацієнтів основної групи нормалізувалась білоксинтезуюча функція печінки, про що свідчила нормалізація показника тимолової проби, на відміну від групи хворих, які отримували базову терапію. У 40 хворих із 42 (95,2 %), які отримували курсом

Тіотриазолін, відмічалась позитивна динаміка, а саме зменшення астеновегетативного, холестатичного, больового синдрому в епігастрії та правому підребер'ї. У групі, яка отримувала базову терапію, позитивна динаміка мала місце тільки у 9 хворих із 20 (45 %). З огляду на низку серйозних побічних ефектів базових засобів, спрямованих на порушення тонких ланок метаболізму кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, гепатоцитів тощо, введення в комплексну терапію постковідного синдрому Тіотриазоліну підвищує безпеку базової медикаментозної терапії.

Встановлено, що у пацієнтів з постковідним синдромом спостерігається значний дефіцит інтерферону (на 82,1 % нижче, ніж у групі здорових людей), що свідчить про порушення імунної системи організму та зниження його захисних механізмів. Базова терапія призводить до незначного (невірогідного) підвищення вмісту інтерферону. Включення в комплексну терапію Тіотриазоліну призводить до значного (вірогідного) підвищення інтерферону на 72,7 % порівняно з нелікованими пацієнтами та на 62,2 % порівняно з пацієнтами, які отримували стандартне лікування. Широко відомо, що IFN- γ є активатором мононуклеарних клітин та стимулює експресію Мас-1, підсилює ендодитоз та фагоцитоз моноцитами, активує макрофаги. Крім того, IFN- γ стимулює диференціювання Т- та В-лімфоцитів, підсилює проліферацію активованих В-клітин та взаємодіє із IL-2, що підсилює синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Важливо, що IFN- γ активує нейтрофіли, НК-клітини та ендотеліальні клітини судин та знижує ризики формування дисфункції ендотелію. У пацієнтів з постковідним синдромом при надходженні до стаціонару була зареєстрована підвищена концентрація IL-4, IL-2 та IL-17 у 8,3 рази, 9,45 рази та на 100 % відповідно порівняно з відносно здоровими людьми, що вказує на продовження запального процесу після гострого періоду SARS-CoV-2. Низкою досліджень встановлено, що системне гіперзапалення, пов'язане із вродженим імунітетом (проковується зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з експресуючими АПФ-2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) й активацією вродженого імунітету ЦНС, потенційно спричиняє розвиток ускладнень ЦНС, пов'язаних із SARS-CoV-2. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліальної NOS. Цитокини, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність ГЕБ, забезпечуючи шлях проникнення вірусу в мозок. Потрапляючи до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, активуючи каскад нейрозапалення та нейродегенерації шляхом вивільнення фактора некрозу пухлини, цитокинів та інших медіаторів запалення. Прозапальні інтерлейкіни та TNF- α можуть призводити до апоптозу лімфоцитів. Активація цитокинів також може бути пов'язана з атрофією лімфоїдних органів, у тому числі селезінки, що знижує кількість циркулюючих лімфоцитів. Наявність лактатацидозу, який є вираженим у пацієнтів у ранній постковідний період, також може інгібувати проліферацію лімфоцитів. Великомасштабні дослідження показали, що циркулюючі рівні IL-2, IL-4 та IL-17 є потенційними факторами ризику тяжкості та високої смертності при COVID-19. Більше того, сироваткові рівні

IL-2, IL-4 та IL-17 були вищими у пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 порівняно з пацієнтами з нетяжкою формою. Відомо, що прогресування COVID-19 до ускладненого захворювання може бути наслідком надмірної, нерегульованої імунної відповіді хазяїна та аутоімунного ушкодження. Попередні дослідження показують, що інгібування цитокинового шляху на рівні IL-4 за допомогою лікарських засобів може бути ефективним способом керування такою дисрегуляцією. Інгібування IL-17 є важливим стратегічним аспектом запобігання респіраторному дистрес-синдрому при COVID-19. Також повідомлялося, що підвищення IL-17 призводить до більш тяжкого постковідного міокардиту. Це говорить про те, що потенційна анти-IL-17 терапія може відігравати роль у зниженні захворюваності та смертності, пов'язаних з міокардитом, спричиненим вірусом COVID-19. На фоні базової терапії та у хворих, які додатково отримували Тіотриазолін, концентрація IL-4, IL-2 та IL-17 знижувалася відповідно на 60, 56 та 62 % порівняно з групою хворих при надходженні. Причому у пацієнтів, які приймали Тіотриазолін у складі базової терапії, показники всіх інтерлейкінів статистично вірогідно були нижчими, ніж показники групи пацієнтів, які отримували базову терапію. Прийом препаратів базової терапії призводив до зниження IL-4, IL-2 та IL-17 лише на 22,3; 28,6; 35,6 %. Отримані дані не тільки узгоджуються з нашими попередніми результатами про ендотеліопротективну та антиагрегантну дію Тіотриазоліну при постковідному синдромі, але і пояснюють та доповнюють її механізми.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що комплексна антикоагулянтна й індивідуальна глюкокортикостероїдна терапія в поєднанні з киснетерапією та застосуванням Тіотриазоліну (2,5% — 4,0 мл внутрішньовенно на 150 мл фізіологічного розчину 1 раз на день протягом 10 днів) у пацієнтів з інфекцією COVID-19 з високим ризиком несприятливого результату дозволяє збільшити виживаність з 82,1 до 96,8 % на госпітальному етапі, а також покращити якість життя пацієнтів і нормалізувати тонкі ланцюги енергетичного метаболізму.

2. Включення у комплексну базову терапію (антикоагулянти, антиагреганти, антибіотики) постковідного синдрому препарату Тіотриазолін у вигляді таблеток (по 200 мг двічі на день) або супозиторіїв (Далмаксін, діюча речовина — тіотриазолін, по 0,2 г двічі на день) протягом 30 днів призводить:

- ➔ до вірогідного значного покращення загальноклінічних показників у пацієнтів з постковідним синдромом — зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зменшилися скарги на слабкість та підвищену втомлюваність, у 95,2 % пацієнтів сатурація підвищилася до 98–99 % (у контролі — у 45 %);

- ➔ вірогідного підсилення ефективності базової антикоагулянтної терапії та профілактики тромбоутворення на тлі поліпшення стану міокарда та ендотелію судин;

- ➔ вірогідного покращення показників імунної системи;

- ➔ зменшення порушень гепатобіліарної системи, обумовлених як самим захворюванням, так і побічними реакціями базової терапії.

Список літератури
знаходиться у редакції ■