

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»**

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ
ЛИСТ**

про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України, призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я

м. Київ - 2022

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»**

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Випуск з проблеми

«Фармакологія та фармакотерапія»

**Підстава: рішення Вченої ради ДУ «Інститут
фармакології та токсикології НАМН України»,
протокол № 4 від 08 червня 2022 р.;
рецензія експерта МОЗ України**

Напрямок впровадження:

«Кардіологія»

**ОПТИМІЗАЦІЯ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ
ІНФЕКЦІЇ COVID-19**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»

АВТОРИ:

**Кривенко В.І.
Галицька А.К.
Беленічев І.Ф.
Кучеренко Л.І.
Павлов С.В.
Горчакова Н.О.
Бухтіярова Н.В.**

РЕЦЕНЗЕНТ:

**Завідувач кафедри кардіології
Національного університету
охорони здоров'я України імені
П.Л.Шупика професор, д. мед. н.
М.М.Долженко**

м. Київ - 2022

Суть впровадження: призначено для підвищення ефективності комплексного лікування хворих з постковідним синдромом. Призначають тіотриазолін в таблетках (його вміст 200 мг) або в ректальних супозиторіях «Далмаксин» (вміст тіотриазоліну 200 мг) двічі на день протягом 30 діб додатково до базисної терапії постковідного синдрому, що призводить до нормалізації основних показників імунної системи та підвищення імуномодуючої дії призначеної терапії, а також зниженню запального процесу та пов'язаними з ним ускладненнями серцево-судинної системи.

Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних) інфекційного профілю.

Коронавірусна хвороба асоціюється з вираженим запальним процесом, в тому числі цитокіновим штормом, що призводить до оксидативного стресу, вторинній мітохондріальній дисфункції, енергодефіциту і лактат-ацидозу в клітині, і до порушення функції і загибелі клітин за типом апоптозу або навіть некрозу. Все це теоретично обґрунтовує перспективність застосування в комплексній терапії COVID-19 препаратів з протизапальною, антиоксидантною, кардіопротективною активністю, таких, як тіотриазолін.

Основний фармакологічний ефект тіотриазоліну - антиоксидантний. Тіотриазолін реактивує антиоксидантні ферменти і гальмує оксидативний стрес. Тіотриазолін модулює Red/Oxi-механізми експресії генів. Згідно клінічним дослідженням тіотриазолін виявляє ендотеліопротективну активність при COVID-19, так як при цьому захворюванні розвивається ендотеліальна дисфункція. Тіотриазолін підвищує біодоступність NO, підвищує щільність ендотеліоцитів, підвищує експресію VEGF і eNOS. Є дані, що тіотриазолін виявляє імуномодуючу активність, підвищуючи рівень інтерферону, а також підвищуючи кількість Т-лімфоцитів. Відомо, згідно експериментальним та клінічним дослідженням, що тіотриазолін виявляє протизапальну активність, знижуючи експресію прозапальних цитокінів - IL-1b, IL-6, TNF-a, а також С-реактивного білка, стабілізує мембрани базофілів, тучних клітин і еозинофілів.

Все це обумовлює застосування тіотриазоліну в комплексній терапії постковідного синдрому з метою нормалізації імунної системи.

В результаті проведених клініко-імунологічних досліджень із залученням 62 хворих (від 30 до 65 років) з постковідним синдромом, які на тлі базисної терапії (антибіотики, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота) отримували тіотриазолін у таблетках (вміст тіотриазоліну 200 мг) або в ректальних супозиторіях «Далмаксин» (вміст тіотриазоліну 200 мг) двічі на день протягом 30 діб, було встановлено, що в даній групі пацієнтів зникли скарги на серцебиття, артеріальний тиск стабілізувався (без додаткової корекції гіпотензивними препаратами), зникли слабкість та підвищена втома. Сатурація у 40 (95,2%) пацієнтів основної групи підвищилась до 98-99%. У контрольній групі у 9 (45%) з 20 пацієнтів сатурація була на рівні 98% (табл. 1).

Таблиця 1

Суб'єктивний стан пацієнтів при надходженні та через 1 місяць після лікування

Скарги/показники	При надходженні n=62	1 група - базисна терапія (контроль) після лікування n=20	2 група - базисна терапія + тіотриазолін (після лікування) (n=42)
Слабкість	60	17	2
Температура тіла від 37,2° до 38,3°	60	-	-
Відсутність відчуття запаху та смаку	33	7	3
Задишка	28	11	2
Кашель	32	8	-
Серцебиття	60	16	3
Порушення ритму	-	-	-
Діарея	16	2	-
Біль в животі	17	2	-
Підвищена стомлюваність	58	14	2
Сатурація на рівні 98-99%	-	9	40

Було встановлено, що тіотриазолін проявляє імуномодулюючу дію.

Таблиця 2

Концентрація інтерферону в плазмі крові пацієнтів із постковідним синдромом (30 діб після початку лікування) (пг/мл)

Групи пацієнтів	IFN γ , пг/мл
Відносно здорові (n=15)	4,32 $\pm$ 0,52
При надходженні (n=62)	0,77 $\pm$ 0,09
Постковідний синдром + базисна терапія (n=20)	0,82 $\pm$ 0,12
Постковідний синдром + базисна терапія+ тіотриазолін (n=42)	1,33 $\pm$ 0,12* ¹

1- $p < 0,05$ по відношенню до пацієнтів при надходженні

** - $p < 0,05$ по відношенню до пацієнтів з постковідним синдромом і базисною терапією*

Як видно з таблиці 2, 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. Лікування базисною терапією призводить до незначного (недостовірного) підвищення вмісту інтерферону – на 0,05 пг/мл (на 6,5%). Включення в комплексну терапію тіотриазоліну призводить до значного (достовірного) підвищення інтерферону на 72,7% порівняно з післяковідними 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 ендоцитоз та фагоцитоз моноцитами, активує макрофаги. Крім того, IFN- γ стимулює диференціювання Т- і В-лімфоцитів, підсилює проліферацію активованих В-клітин та взаємодіє із IL-2, що підсилює синтез легких ланцюгів імуноглобулінів. Важливо, що IFN- γ активує нейтрофіли, NK – клітини та ендотеліальні клітини судин та знижує ризики формування дисфункції ендотелію.

Таблиця 3

Концентрація інтерлейкінів 4, 2 та 17 у плазмі крові пацієнтів з постковідним синдромом (30 діб після початку лікування) (пг/мл)

Групи пацієнтів	ІЛ 4, пг/мл	ІЛ 2, пг/мл	ІЛ 17, пг/мл
Відносно здорові (n=15)	0,4±0,02	2,4±0,41	0,1±0,02
При надходженні (n=62)	3,32±0,45	22,7±2,8	8,2±0,57
Постковідний синдром + базисна терапія (n=20)	2,58±0,32*	16,2±1,1*	5,3±0,85*
Постковідний синдром + базисна терапія+ тіотриазолін (n=42)	1,34±0,2* ¹	10±1,9* ¹	3,1±0,5* ¹

1- $p < 0,05$ по відношенню до пацієнтів при надходженні

** - $p < 0,05$ по відношенню до пацієнтів з постковідним синдромом і базисною терапією*

Як видно з таблиці 3, у пацієнтів з постковідним синдромом при надходженні до стаціонару була зареєстрована підвищена концентрація інтерлейкінів ІЛ 4, ІЛ 2 та ІЛ 17 у 8,3 рази, у 9,45 рази та на 100% відповідно в порівнянні з відносно здоровими людьми, що вказує на продовження запального процесу після гострого періоду SARS-CoV2. Низкою досліджень встановлено, що системне гіперзапалення, пов'язане зі вродженим імунітетом (провокується зв'язуванням спайкового білка - SARS-CoV-2 (S1) з експресувальними 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. Цитокіни, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність ГЕБ, забезпечуючи шлях вірусу до проникнення в мозок. Потрапляючи до ЦНС, -SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити й мікроглію, активуючи каскад

нейрозапалення та нейродегенерації за рахунок вивільнення фактора некрозу пухлини, цитокінів та інших медіаторів запалення. Прозапальні інтерлейкіни та TNF-а можуть призводити до апоптозу лімфоцитів. Активація цитокінів також може бути пов'язана з атрофією лімфоїдних органів, у т.ч. селезінки, що також знижує кількість циркулюючих лімфоцитів. Нарешті, лактат ацидоз, 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 господаря та автоімунного ушкодження. Попередні дослідження показують, що інгібування цитокінового шляху на рівні IL-4 за допомогою лікарських засобів може бути ефективним способом керування даною дисрегуляцією. Інгібування IL-17 є важливим стратегічним аспектом запобігання респіраторному дистрес-синдрому при COVID-19. Також повідомлялося, що підвищення IL-17 призводить до більш важкого 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 базисної терапії та у хворих, що додатково отримували тіотриазолін, концентрація інтерлейкінів 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 базисної терапії, показники всіх інтерлейкінів статистично достовірно були нижчими, ніж показники групи пацієнтів, що отримували базисну терапію. Як видно з таблиці 2, прийом препаратів базисної терапії приводив до зниження інтерлейкінів 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 пояснюють та доповнюють їх механізми.

Висновки. Включення тіотриазоліну в таблетки (вміст тіотриазоліну 200 мг) або в ректальних супозиторіях «Далмаксин» (вміст тіотриазоліну 200 мг) двічі на день протягом 30 діб у комплексну терапію постковідного синдрому по-перше, призводить до значного достовірного підвищення показників інтерферону, по-друге, зниженню показників інтерлейкінів IL 4, IL 2 та IL 17. При цьому треба зазначити, що підвищення IL-17 призводить до більш важкого постковідного міокардиту, і таким чином, анти-IL-17 терапія відіграє роль у зниженні захворюваності та смертності, пов'язаних з міокардитом, спричиненим вірусом COVID-19.

Підсумовуючи все вищевказане, можна зробити висновки, що включення тіотриазоліну у комплексну терапію постковідного синдрому призводить до нормалізації основних показників імунної системи та підвищенню імуномодуючої дії призначеної терапії, а також зниженню запального процесу та пов'язаними з ним ускладненнями серцево-судинної системи, що значно підвищує ефективність комплексної терапії постковідного синдрому. Також тіотриазолін призводить до нормалізації показників периферичної крові - зменшенню лейкопенії та лімфопенії. При застосуванні тіотриазоліну у лікуванні постковідного синдрому не виявлено випадків побічних реакцій.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

eNOS - ендотеліальна синтаза монооксиду азоту
IFN-γ - інтерферон γ
IL-17 – інтерлейкін 17
IL-1b - інтерлейкін 1 бета
IL-2 – інтерлейкін 2
IL-4 – інтерлейкін 4
IL-6 - інтерлейкін 6
NO - оксид азоту
TNF-α - фактор некрозу опухли-альфа
VEGF - васкулоендотеліальний фактор
АПФ-2 - ангіотензинперетворюючий фермент -2
ГЕБ - гематосенцефалічний бар'єр
ЦНС – центральна нервова система