



З.Н. Мытник, Ю.М. Колесник

ТИОТРИАЗОЛИН – ГОРДОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Разработка лекарственного средства «Тиотриазолин» была начата на кафедре фармацевтической химии в 80-х годах прошлого столетия. Под руководством проф. И.А. Мазура велся целенаправленный синтез новых биоактивных соединений среди пяти-, шестичленных азагетероциклических соединений и их конденсированных аналогов. В результате кропотливого настойчивого поиска фармацевтическими химиками синтезировано несколько тысяч новых химических веществ. Титаническими скрининговыми исследованиями фармакологов Запорожского медицинского института (В.В. Дунаева, Б.А. Самуры, В.Р. Стеца, В.С. Тишкина, В.И. Линенко и др.) установлено, что большое количество соединений обладает высокой биологической активностью. Способы получения химических веществ–потенциальных лекарственных препаратов, а также их биологическая активность защищены авторскими свидетельствами СССР, патентами Украины и Российской Федерации.

Научная интуиция и прозорливость проф. И.А. Мазура позволили из тысяч новых синтезированных химических соединений обратить внимание на морфолиний-3-метил-1,2,4-триазолил-5 тиоацетат, который впоследствии стал лекарственным препаратом «Тиотриазолин». В 1986 г. как потенциальный лекарственный препарат отобрано вещество Е-8252 (в дальнейшем тиотриазолин), у которого изучены фармакологические свойства, проведено доклиническое изучение его действия (специфическая активность, острая и хроническая токсичность, мутагенность, канцерогенность и т. п.), а также разработаны АНД (ВФС, регламенты получения субстанции и лекарственных форм). Особая роль при проведении этих исследований принадлежит проф. И.А. Мазуру, организатору, который сумел сплотить и направить на достижение успеха научные силы медицинских ВУЗов и НИИ Запорожья, Харькова, Киева, Львова, Тернополя, Москвы.

Работы по созданию препарата были начаты в период существования СССР и продолжились в независимой Украине. В это время проф. И.А. Мазур создает научно-производственное объединение «Фарматрон», где собирает единомышленников и добивается проведения клинических испытаний препарата, становится одним из организаторов проведения научной конференции по фармакологическим свойствам тиотриазолина и результатам клинических испытаний. Приводим хронологию этих событий. Изучение общетоксического действия тиотриазолина проводилось с 1989 по 1991 гг., в соответствии с требованиями ФК МЗ СССР. Промежуточные и окончательный отчеты изучения общетоксического действия препарата представлены в Фармакологический Комитет МЗ СССР и Фармакологический Комитет МЗ Украины (в настоящее время Фармакологический Центр МЗ Украины). Клинические испытания препарата проводились в 1989–1993 гг. Первая фаза их прошла

с разрешения ФК МЗ СССР в клиниках ВМА им. С.М. Кирова (г. Ленинград) и НИИ геронтологии (г. Москва). В соответствии с существовавшими требованиями ФК МЗ СССР, разрешение на проведение второй фазы клинических испытаний для новых оригинальных препаратов (каким является тиотриазолин), возможно было только после проведения полномасштабного изучения эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного действия вещества. Разрешение на проведение таких исследований дано в 1989 г. ФК МЗ СССР, который осуществлял ежегодный контроль за проведением изучения эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного действия препарата на протяжении 1989–1991 гг. Вторая фаза клинических испытаний проведена в 1993 г. на клинических базах ФК Украины медицинских ВУЗов и научно-исследовательских институтов Харькова, Донецка, Киева, Запорожья, после окончания трехлетнего изучения канцерогенных свойств препарата (1989–1991 гг.), но уже с разрешения ФК МЗ Украины (1992 г.), т. к. на тот период ФК МЗ СССР прекратил функционирование.

К концу 1993 г. изучение механизма действия препарата, фармакодинамики, токсичности, специфической активности, мутагенного, канцерогенного действия проведено сотрудниками кафедр фармакологии, нормальной анатомии, гистологии, биохимии, физиологии и других Запорожского медицинского университета и Харьковского фармацевтического университета под руководством заслуженного деятеля науки и техники Украины, проф. В.В. Дунаева, профессором В.Р. Стеца, А.Г. Яхницы, Н.А. Волошина, С.М. Дрогоров, В.С. Тишкина и др. По материалам доклинического изучения тиотриазолина защищено 15 докторских и кандидатских диссертаций. Результатом этих исследований стало разрешение тиотриазолина к клиническому применению в 1994 г., что является вершинным достижением фармацевтического химика. Достоверно установлено, что тиотриазолин – высокоэффективное лекарственное средство с широким спектром действия, обладающее антиоксидантной, мембраностабилизирующей, противоишемической, антиаритмической, иммуномодулирующей, противовоспалительной, холатостимулирующей, противовирусной и стимулирующей регенерацию клеток активностью.

Тиотриазолин стал первым оригинальным лекарственным препаратом, созданным учеными Украины. От момента синтеза фармацевтами университета субстанции до клинического внедрения тиотриазолина как лекарственного препарата прошло более 10 лет. В 1994 г. АО «Галычфарм» первыми наладили промышленный выпуск инъекционных растворов и таблеток «Тиотриазолина». В настоящее время отечественными производителями выпускается субстанция тиотриазолина и его лекарственные формы: таблетки, инъекционные растворы, мазь, суппозитории и глазные капли. Производство субстанции тиотриазолина и его лекарствен-



ных форм налажено такими фармацевтическими заводами как АО «Галычфарм» (инъекционный раствор 1% и 2,5%, таблетки по 0,1 г); АО «Красная звезда», г. Харьков (мазь 2%); «Завод Реактив» (субстанция); «Опытный завод ГНЦЛС» (глазные капли); ЗАО «Лекхим», г. Харьков (суппозитории по 0,2 г); корпорация «Артериум» (таблетки по 0,1 г).

Еще в 1993 г. проф. А.В. Стефанов предсказал перспективное будущее для применения тиотриазолина в медицинской практике. Его предвидение сбылось: тиотриазолин широко применяют при лечении заболеваний в кардиологии, терапии, неврологии, хирургии, гинекологии, урологии, педиатрии, офтальмологии и других областях медицины. Учитывая широкий спектр фармакологического действия и применения препарата, приводим кратко историю внедрения препарата в клинику. Первоначально его применяли в виде таблеток по 0,1 г или инъекционных растворов по 1% и 2,5%. В работах академика НАН и АМН Украины, проф. А.Д. Визира с сотрудниками (1993–1995 гг.) впервые показана высокая эффективность применения препарата при лечении стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и хронической недостаточности кровообращения. Проф. И.К. Следзевская и соавт. (1993 г.) установили, что тиотриазолин на фоне базисной терапии способствовал более быстрому регрессу болевого синдрома, оказывал стабилизирующий эффект на зону инфаркта миокарда и предотвращал развитие отягощенного течения инфаркта миокарда и рецидивов. Одновременно проф. В.А. Бобров (1993 г.), проф. Б.Н. Безбородько (1995 г.) установили способность препарата предупреждать развитие левожелудочковых аритмий в остром периоде инфаркта миокарда. Проф. С.Н. Поливода и соавт. (1994 г.) доказали эффективность препарата «Тиотриазолин» у больных постинфарктной стенокардией (стенокардия покоя в раннем постинфарктном периоде – через 10–14 дней после возникновения инфаркта миокарда). По материалам этих исследований защищена первая клиническая кандидатская диссертация по специальности «кардиология» (В.В. Сыволап, 1994 г.). Большой интерес представляют фундаментальные работы по изучению эффективности и механизмов действия ряда метаболических средств на различные функции организма стареющего человека, в том числе сердечно-сосудистую систему (В.В. Дунаев, В.А. Визир, О.В. Крайдашенко и другие, 1990–1995 гг.). Отмечено, что их применение положительно сказывается на состоянии организма пожилых и старых людей: улучшается функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, повышается сократительная способность миокарда, нормализуется реактивность и расширяется диапазон приспособительных механизмов, повышается устойчивость к стрессорным воздействиям. Наряду с этим, в группе больных, получавших тиотриазолин, повышалась толерантность к физической нагрузке, что сопровождалось заметным ростом величины инотропного резерва миокарда (А.Д. Визир, О.В. Крайдашенко, А.Е. Березин, 1996–1999 гг.). Итак, первый отечественный кардиопротекторный препарат был рекомендован к применению в комплексной терапии ИБС у лиц пожилого и старческого

возраста, что внедрено в Институте геронтологии АМН Украины и продолжает активно изучаться под руководством проф. О.В. Коркушко и В.Ю. Лишневецкой (2008 г.).

Одновременно с внедрением препарата в кардиологию, тиотриазолин начали применять при лечении заболеваний печени и других внутренних органов, учитывая его высокие гепатопротекторные свойства (В.Р. Стец, 1988–1993 гг.; С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, 1995–1996 гг.). Исследование влияния тиотриазолина на динамику заболеваний проводилось у больных с вирусным гепатитом, хроническим токсическим гепатитом (алкогольной и лекарственной этиологии) механической желтухой, желчекаменной болезнью, циррозом, эндотоксическим поражением печени при перитоните, травме печени и кишечника (И.В. Гусак и др., 1992 г.; В.Н. Хворостинка и др., 1992–1998 гг.; В.П. Выговский и др., 1993–1994 гг.; И.Ф. Сырбу и др., 1995 г.). При всех видах патологии печени показана высокая антиоксидантная активность препарата, который быстро устранял из крови и тканей продукты свободно-радикального окисления – главный повреждающий фактор гепатоцитов. Нормализация функции гепатоцитов приводила к устранению гипербилирубинемии: снижалось содержание общего билирубина и его фракций в сыворотке крови до уровня здоровых людей, что происходило эффективнее и быстрее, чем при назначении карсила, силибора, фламина, эссенциале. После назначения тиотриазолина устранялись или уменьшались проявления диспептического синдрома и уменьшалась выраженность астено-вегетативных нарушений. По данным проф. В.Н. Хворостинки, после назначения тиотриазолина у больных гепатитом устранялась диспротеинемия. Достоверно повышался уровень общего белка и альбуминов (один из характерных признаков назначения препарата), что отмечено практически всеми, кто впоследствии изучал механизм действия тиотриазолина (Н.В. Бородина, 1999 г.). После применения препарата улучшается дезинтоксикационная функция печени, о чем свидетельствует нормализация уровня белков, мочевины и глюкозы в крови (И.В. Гусак, 1992 г.; И.Ф. Сырбу и др., 1994–1998 гг.). Одновременно с устранением воспалительного процесса после назначения тиотриазолина уменьшались явления холестаза. Работами проф. Е.Н. Старобура и его сотрудников (2002–2007 гг.) достоверно доказана высокая эффективность тиотриазолина при алкогольной болезни печени, а результаты исследований академика АМН Украины, проф. Е.М. Нейко показали перспективность применения препарата у больных циррозом печени. Работами крымских ученых установлена высокая эффективность тиотриазолина при лечении острого панкреатита (И.И. Фомочкин и др., 1997–1998 гг.). Тиотриазолин оказал выраженное противовоспалительное и дезинтоксикационное действие при купировании болей и устранении признаков деструкции поджелудочной железы, что впоследствии подтверждено работами проф. А.И. Токаренко (2004 г.).

Приказом Министра здравоохранения Украины с 1999 г. препарат «Тиотриазолин» введен в перечень жизненно важных препаратов. С этого периода рамки назначения тиотриа-



золина и его лекарственных форм постоянно расширяются. Препарат начинают широко применять при заболеваниях разных органов и систем органов. Продолжается активное изучение механизмов действия тиотриазолина и особенности его назначения при различной патологии научными коллективами Запорожья, Киева, Харькова, Черновцов, Тернополя, Львова, Симферополя, Луганска, Днепропетровска.

Интерес к препарату возрастает. Необходимо отметить фундаментальные работы буковинских и львовских фармакологов (О.В. Геруш, И.В. Геруш, О.Р. Пинякко и др., 2002–2005 гг.), которые с применением современных методов физико-химического исследования значительно уточнили фармакокинетику тиотриазолина и позволили снять ряд ограничений его применения у больных с хронической почечной недостаточностью. Заслуживают особого внимания работы луганских ученых, выполненные под руководством Заслуженного деятеля науки и техники Украины, проф. В.Д. Лукьянчука (2003–2004 гг.), в которых удалось показать высокую протекторную активность тиотриазолина при синдроме длительного сдавливания (СДС), по сравнению с его двадцатью тремя потенциальными протекторами.

Положительные результаты исследований и анализ научных публикаций клинического применения тиотриазолина показали его хорошую совместимость со многими лекарственными средствами. Это позволило открыть новую страницу в направлении создания новых перспективных комплексных лекарственных препаратов. Проф. И.А. Мазуром и соавторами (2002–2005 гг.) показано преимущество новых препаратов тиотриазолина в комплексе с амиодароном («тиодарон») и пирарцетамом («тиоцетам»). Последний применяется в клинической практике для лечения церебральной патологии (Л.А. Дзяк и др., 2004–2005 гг.; А.А. Козелкин, 2007–2009 гг.), а тиодарон – при лечении аритмий (В.А. Визир и др., 2008 г.; И.И. Березняков и др., 2009 г.; М.Н. Долженко, 2009 г.).

Совместно с Днепропетровскими учеными, при участии профессора В.И. Мамчура, получены обнадеживающие результаты и разработан новый лекарственный препарат «Индотрил» противовоспалительного действия, в состав которого входит индометацин и тиотриазолин.

Новый этап в истории тиотриазолина начался в последние годы, с его регистрацией в Белоруссии, Молдове, Узбекистане, Казахстане, Грузии, Азербайджане, а с 2010 г. – в России. При проведении независимых исследований препарат показал высо-

кую эффективность при лечении заболеваний печени и сердцу взрослых и детей (З.М. Третькевич, Л.И. Таловерова, 1999 г.; Л.Н. Боярская и др., 2002–2006 гг.; С.О. Крамарев, О.В. Конакова, 2003 г.; М.А. Аббуквдырова и др., 2007 г.; И.А. Даукш, А.В. Муратходжаева, 2007 г.; Ф.И. Иноятова и др., 2008 г.).

Препарат вышел за рамки лабораторий и стал широко использоваться в медицинской практике, активно конкурируя с зарубежными аналогами. Для обобщения опыта применения препарата в медицине, оценки достигнутого и выработки перспектив его применения в дальнейшем, в 2002 г. при поддержке МЗ Украины проведена научно-практическая конференция «Тиотриазолін – підсумки та перспективи використання в медицині» (г. Запорожье). На конференции отмечалось, что тиотриазолин постепенно занял достойное место среди фармакологических средств, которые врачи используют при лечении заболеваний сердца и внутренних органов. В настоящее время препарат широко применяется в Украине и с каждым годом интерес к нему возрастает. С 1994 по 2009 гг. производителями препаратов тиотриазолина АО «Галичфарм», Киевмедпрепарат корпорации «Артериум» выпущено 62 889 500 таблеток; 6 288 950 блистеров по 10 таблеток; 15 741 091 упаковок 1%, 2,5% растворов тиотриазолина. В перерасчете на курс лечения, с 1994 г. таблетки тиотриазолина принимали 1 153 074 пациента, а инъекции 1% и 2,5% растворов препарата – 5 247 030 пациентов. По итогам применения тиотриазолина в клинике, Министерством здравоохранения Украины утверждено около 10 информационных листов и методических рекомендаций по медицинскому применению тиотриазолина, которые внедрены в практику работы лечебных учреждений страны. Защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций по изучению особенностей клинического применения препаратов тиотриазолина и опубликовано 3 монографии, посвященные особенностям применения тиотриазолина в клинике.

Если первоначально препарат был рекомендован как кардиопротекторное и гепатопротекторное средство, то сегодня тиотриазолин применяется в гастроэнтерологии, педиатрии, урологии, хирургии, офтальмологии, комбустиологии, неврологии, гинекологии при лечении патологий различного генеза. Поэтому пришло время обобщить опыт работы врачей и ученых с тиотриазолином и его комплексными препаратами и наметить дальнейшие пути его применения в клинической практике.

Сведения об авторах (всех, поданных в журнале работ) – в организационном комитете конференции.