



І.С. Чекман¹, Т.С. Трофімова¹, І.А. Мазур², Н.О. Горчакова¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ЗА УМОВ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

²Запорізький державний медичний університет,

НПО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: тіотриазолін, доксорубіцин, кардіоміопатія.

Ключевые слова: тиотриазолин, доксорубицин, кардиомиопатия.

Key words: thiotriazolol, doxorubicin, cardiomyopathy.

Встановлено кардіопротекторну дію метаболітного препарату тіотриазолін за умов доксорубіцинової кардіоміопатії. Показано, що у механізмах кардіотропної дії тіотриазоліну провідними є антиоксидантний і антитоксичний ефекти.

Установлено кардіопротекторное действие метаболитного препарата тиотриазолин при доксорубициновой кардиомиопатии. Показано, что в механизмах кардиотропного действия тиотриазолина ведущими являются антиоксидантный и антитоксичный эффекты.

Cardioprotective effect of metabolic drug thiotriazolol with doxorubicin cardiomyopathy was found. It was shown that the mechanisms of cardiotropic action of thiotriazolol is connected with antioxidant and antitoxic effects.

Сучасні схеми лікування онкологічних, гематологічних захворювань включають антрациклінові антибіотики, що сприяє суттєвому покращенню результатів лікування [13,14,31,49].

Одним із найактивніших і найдоступніших препаратів цієї групи, що виробляється в Україні, є доксорубіцин [3,10,38]. Незважаючи на ефективність цього медикаменту, слід відзначити його високу кардіотоксичність, що суттєво обмежує можливості специфічної медикаментозної терапії онкологічних захворювань [6,7,36,37,41,44,46]. Актуальність окресленої теми зумовлена обмеженням асортиментом ефективних і безпечних лікарських засобів для профілактики й лікування ускладнень хіміотерапії у онкологічних хворих. Тому пошук ефективних кардіопротекторів, що можуть бути включені в схеми лікування доксорубіцином, не припиняється [1,8,23,24,25,47,51].

У цьому плані особливу увагу привертає препарат тіотриазолін. Як представник групи метаболітних препаратів, завдяки наявності в хімічній структурі сірки, триазолового кільця й метильної групи тіотриазолін має широкий спектр фармакологічної активності, що є особливо важливим для клінічного застосування. Унікальні фармакологічні властивості, безпечність при застосуванні, зручні лікарські форми зумовили широке його застосування в медичній практиці [2,16,17,20,21,22].

Встановлення нових аспектів фармакодинаміки тіотриазоліну з попередження кардіотоксичності доксорубіцину є актуальним.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (зав. каф. член-кореспондент НАН і АМН України, д. мед. н., проф. І.С. Чекман) проведено експериментальні дослідження з метою обґрунтування доцільності застосування тіотриазоліну для попередження токсичних уражень міокарда, викликаних доксорубіцином. Вперше встанов-

лено захисну дію тіотриазоліну за умов доксорубіцинової інтоксикації: тіотриазолін при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам на фоні доксорубіцину підвищує ДЛ₅₀, зменшуючи токсичність препарату; ефект є дозозалежним [15,18,19,26,32].

МЕТА РОБОТИ

Дослідити захисну дію тіотриазоліну на діяльність серця і стан гемодинаміки у кролів при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії [10,11,14,27].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ході роботи використано фармакологічні, біохімічні, морфологічні, статистичні методи. Дослідження проведено на білих щурах ліній Вістар.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальними дослідженнями встановлено, що доксорубіцин порушує скоротливу активність міокарда, про що свідчить вірогідне падіння максимального тиску в лівому шлуночку, а також його робочого індексу й робочого ударного індексу. Інші показники, які характеризують кардіо- й системну гемодинаміку, мають тенденцію до зниження й підтверджують порушення скоротливості міокарда. Тіотриазолін, за умов попереднього введення, виявляє кардіопротекторну дію при доксорубіциновій кардіоміопатії стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда (табл. 1).

Вперше отримані переконливі докази щодо антигіпоксантних властивостей тіотриазоліну за умов моделюваної патології. Препарат корегує дисбаланс в системі АТФ–АДФ–АМФ, нормалізує рівень нікотинамідних коферментів, що свідчить про позитивний вплив на процеси енергозабезпечення міокарда за умов токсичної дії доксорубіцину [4,5,28,29,33,39,40].

З'ясовано, що провідним у механізмах кардіотропної дії тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії є

Таблиця 1

**Вплив тіотриазоліну на показники кардіо-
ї системної гемодинаміки у кролів
при доксорубіциновій кардіоміопатії (M ± m, n=12)**

Умови досліджу	P _{max} ¹ мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	РІЛШ, кгм/м ² / хв	РУІЛШ, кгм/м ²
Інтактні	157,5 ± 8,6	132 ± 4,5	7202,6 ± 356	25,7 ± 1,2
Введення доксорубіцину	125 ± 6,8*	113 ± 9,6*	5120,0 ± 223,3*	18,9 ± 1,1*
Введення доксорубіцину на фоні тіотриазоліну	167,2 ± 11,4**	134 ± 2,5**	6397,4 ± 189,7**	26,5 ± 1,4**

Примітки: * – p<0,05 відносно групи інтактних тварин;
** – p<0,05 відносно доксорубіцину.

антиоксидантний та антитоксичний ефекти. Медикамент гальмує надмірне утворення продуктів перексидного окислення ліпідів (вміст спонтанного й ферментативнозалежного малонового діальдегіду) у патологічно змінених тканинах серця й печінки шурів, проявляє індукуючий вплив на систему антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази й каталази), тим самим захищає структурно-функціональну цілісність біомембран клітин, а також проявляє антитоксичну дію (табл. 2, табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив тіотриазоліну на показники ферментативнозалежної
ліпопероксидації в міокарді й печінці шурів при моделюванні
доксорубіциновій кардіоміопатії**

Умови експерименту	МДА, ммоль/г вол. тканини	
	міокард	печінка
Інтактні шури (n = 17)	137 ± 17,7	656 ± 33,8
Модель доксорубіциновій кардіоміопатії (n = 17)	233 ± 16*	815 ± 25,5*
Модель + тіотриазолін (n = 19)	164 ± 14,7**	641 ± 30,6**

Примітки: * – p<0,05 відносно групи інтактних тварин; ** – p<0,05 відносно доксорубіцину.

Проведеними дослідженнями встановлено, що доксорубіцин зумовлює зміни співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у ліпідах тканин печінки шурів, в основному за рахунок пальмітинової і есенціальних (лінолевої та арахідонової) жирних кислот. Це спричинює достовірне зниження рівня ПНЖК. У ліпідах міокарда виникають зміни есенціальних жирних кислот – зменшення лінолевої, збільшення арахідонової та олеїнової жирних кислот, що викликає тенденцію до зниження рівня ПНЖК у ліпідах міокарда.

За умов дії доксорубіцину тіотриазолін в ліпідах тканин печінки й міокарда шурів викликає нормалізацію рівня ПНЖК (насамперед, курсове).

Отже, проведені експериментальні дослідження відносно захисного впливу тіотриазоліну підтверджують унікальні

Таблиця 2

**Вплив тіотриазоліну на показники спонтанної
ліпопероксидації в міокарді й печінці шурів
при моделюванні доксорубіциновій кардіоміопатії**

Умови експерименту	МДА, ммоль/г вол. тканини	
	міокард	печінка
Інтактні шури (n = 17)	66 ± 3	162 ± 10,5
Модель доксорубіциновій кардіоміопатії (n = 17)	80,4 ± 4*	229 ± 20,3*
Модель + тіотриазолін (n = 19)	68,5 ± 2,8**	173 ± 12**

Примітки: * – p<0,05 відносно групи інтактних тварин;
** – p<0,05 відносно доксорубіцину.

властивості медикаменту щодо антиоксидантної активності, гальмування метаболічних порушень у клітинах, активації власних біоенергетичних процесів, позитивного впливу на провідні показники гемодинаміки. Тіотриазолін – це препарат політропної дії, засіб метаболічної корекції патофізіологічних змін.

Аналіз літератури з проблеми антрациклінових ушкоджень серця дозволяє констатувати, що ця група препаратів спричинює деструктивно-дистрофічні зміни в міокарді, які призводять до його дисфункції й розвитку серцевої недостатності [9,12,42].

Одним із найбільш достовірних методів у плані розкриття патогенезу кардіоміопатії є морфологічне дослідження з використанням патоморфологічних і гістохімічних методик [43,45,48,50], що й було проведено при експериментальному моделюванні доксорубіциновій кардіоміопатії на щурах. Дослідження базувалися на вивченні міокарда лівого шлуночка шурів [30,34,35].

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що доксорубіцин зумовлює розвиток структурних змін міокарда лівого шлуночка; провідним механізмом шкідливої дії доксорубіцину на кардіоміоцити є пригнічення енергетичного обміну; профілактичне введення тіотриазоліну зменшує ступінь енергетичних і структурних порушень кардіоміоцитів (рис. 2, рис. 3, рис. 4).

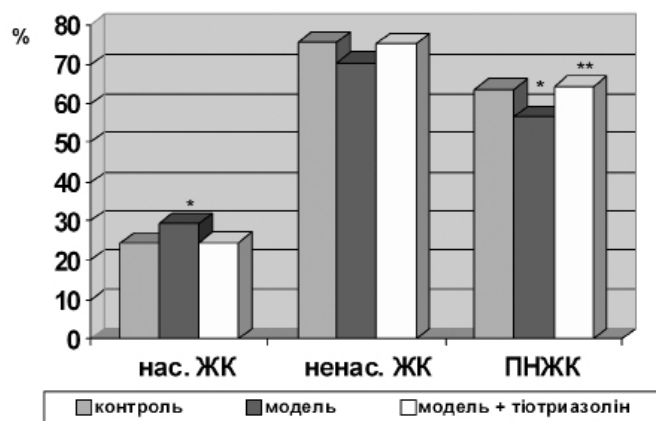


Рис. 1. Співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот у ліпідах тканин печінки шурів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

Примітки: * – p < 0,05 порівняно з контролем; ** – p < 0,05 порівняно з моделлю.

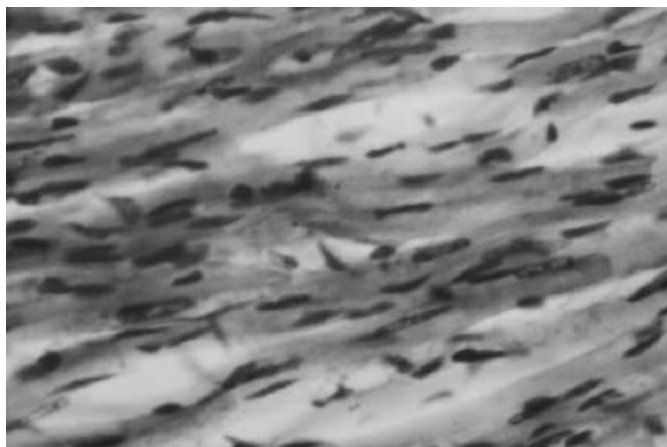


Рис. 2. Міокард лівого шлуночка серця щура (контроль). Гістоструктура міокарда без істотних патологічних змін. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб: × 300.

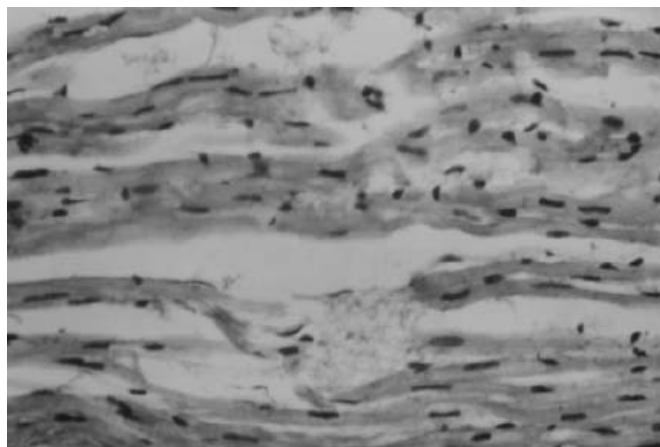


Рис. 3. Міокард лівого шлуночка серця щура (модель доксорубіцинової кардіоміопатії). Осередковий лізіс міофібрил і кардіоміоцитів. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб: × 150.

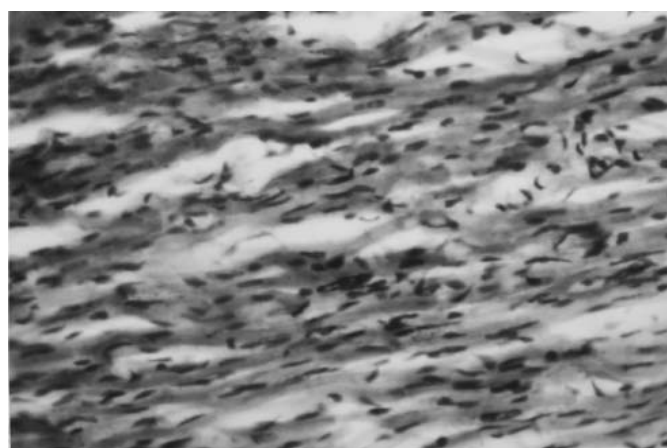


Рис. 4. Міокард лівого шлуночка серця (модель + тіотриазолін). Достатньо чітко контурується поперечна посмугованість у поєднанні з помірно базофілією саркоплазми; більша частина ядер має видовжену форму, розташована центрально, гіпохромна з чітким малюнком ядерця й хроматину. Фарбування гематоксилін-еозином. Зб × 180.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень збагачують фармакологічну характеристику тіотриазоліну, вказують його на достатньо виразний захисний вплив на міокард при експериментальній доксорубіцинової кардіоміопатії та є переконливим доказом доцільності застосування медикаменту в клінічних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Роль метаболічної терапії в сучасному ліченні серцево-судинних захворювань / Е.Н. Амосова // III Міжнародний симп. «Цереброкардіальна патологія – нове в діагностиці і ліченні», 26–29 квітня 2001, Судак. – С. 17–20.
2. Бибик В.В. Тіотриазолін: фармакологія і фармакотерапія (обзор літератури) / В.В. Бибик, Д.М. Болгов // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, №4. – С. 226–229.
3. Булкина З.П. Протипухлинні препарати / З.П. Булкина. – К.: Наукова думка, 1991. – 304 с.
4. Васильєва Н.В. Вплив тіотриазоліну на показники оксидантної та плутатіонової систем крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Н.В. Васильєва, І.Ф. Мецишен // Вісн. проблем біології і медицини. – 1998. – №24. – С. 37–40.
5. Васильєва Н.В. Мембраностабілізуюча та антиоксидантна дія тіотриазоліну / Н.В. Васильєва, І.Ф. Мецишен, З.А. Мудрик // Укр. наук. мед. молодіж. журн. – 1998. – №2–3. – С. 38–41.
6. Роль дисфункції ендотелію в генезі безболівої ішемії міокарда, викликаній антрациклінами / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калінкіна, Е.В. Кетинг [и др.] // Архив клінич. і експеримент. медицини. – 2001. – №3. – С. 287–290.
7. Изменение функционального состояния левого желудочка при воздействии антрациклиновых антибиотиков / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калінкіна, Е.В. Кетинг [и др.] // Кардиология. – 2001. – Т. 41, №6. – С. 46–49.
8. Гершанович М.Л. Кардиотоксичность протипухлинных антрациклиновых антибиотиков и возможности их предупреждения кардиооксаном (дексразоксаном) в онкологической практике / М.Л. Гершанович // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47, №1. – С. 119–122.
9. Калінкіна Н.В. Антрациклиновая кардіоміопатія / Н.В. Калінкіна. – Донецьк: ДонГІІІІ, 2001. – 236 с.
10. Калінкіна Н.В. Антрациклиновые кардіоміопатії / Н.В. Калінкіна // Укр. кардіол. журн. – 2004. – №2. – С. 116–112.
11. Динаміка варіабельності серцевого ритма під впливом антрациклинових антибиотиків / Н.В. Калінкіна, В.В. Биджик, О.К. Кашишкіна [и др.] // Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. – 2003. – №2. – С. 313–315.
12. Сократительная функция и адренореактивность сердца на ранней стадии адриамциновой кардіоміопатії / В.И. Капелько, В.Н. Швалев, А.Н. Хаткевич [и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37, №3. – С. 56–62.
13. Карацупа Т.А. Сучасні можливості лікарської дії на ріст та процеси метастазування злоякісних пухлин / Т.А. Карацупа, Н.І. Шарикіна, В.І. Щеглов // Ліки. – 2004. – №3–4. – С. 38–42.
14. Коваленко В.М. Ушкодження серця цитостатиками / В.М. Коваленко, І.В. Калінкіна, Н.Т. Ватутин. – Донецьк: УкрНТЕК, – 2002. – 350 с.
15. Исследование безвредности и специфической активности суппозиторий с титотриазолином / О.Р. Пиняжко, А.В. Стец, Л.И. Кучеренко [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя: ЗДМУ, 1998. – Т. II, Вип. 2. – С. 64–67.
16. Сапегин И.Д. Влияние титотриазолина на водно-электролитный баланс мозга при моделировании действия шума и общей вибрации, а также комбинации их с укачиванием / И.Д. Сапегин // Фармаколог. вісн. – 2000. – №4. – С. 35–38.
17. Степанюк Г.І. Захисна дія тіотриазоліну при експериментальній виразці шлуночка у щурів / Г.І. Степанюк, О.К. Шевчук // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 116–119.



18. Стец В.Р. К изучению хронической токсичности препарата Е / В.Р. Стец // Тез. докл. VI съезда фармакологов УССР «Фармакология: состояние и перспективы исследований». – Х., 1990. – С. 291–292.
19. Стец В.Р. К токсикологии тиотриазолина / В.Р. Стец, И.А. Мазур, Е.Г. Кныш // Тез. докл. респуб. науч.-практ. конф. – Х., 1993. – С. 24.
20. Стец В.Р. Повышение эффективности терапии ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста / В.Р. Стец // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2002. – С. 217–219.
21. Вплив тиотриазоліну на процеси репаративної регенерації тканин / В.Р. Стець, О.П. Піняжко, О.В. Стець [та ін.] // Фарм. журн. – 1998. – №3. – С. 56–60.
22. Тереховський А.І. Експериментальне обґрунтування доцільності використання тиотриазоліну при опіковій хворобі : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. І. Тереховський; АМН України: Ін-т фармакології та токсикології. – К, 2003. – 20 с.
23. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. – Запорожье, 2005. – 156 с.
24. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2003. – №6 (38). – С. 18–25.
25. Чекман И.С. Препараты метаболитной дѣи в кардиологии / И.С. Чекман, Н.О. Горчакова // Лікування і діагностика. – 2003. – №4. – С. 52–56.
26. Чекман И.С. Антитоксична дія тиотриазоліну при гострій доксорубіцинової і фторидній інтоксикації / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Авраменко М. О. [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2007. – №2. – С. 19–20.
27. Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи її корекції тиотриазоліном / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, М.О. Авраменко [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2004. – №5. – С. 153–155.
28. Вплив тиотриазоліну на перебіг вільнорадикальних процесів при моделюванні доксорубіцинової хронічної кардіоміопатії / І.С. Чекман, Н.М. Юрженко, Т.С. Трофімова [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2004. – №4. – С. 141–143.
29. Вплив тиотриазоліну на ліпідні показники печінки та серця шурів при токсичній дії доксорубіцину / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Т.С. Брюззіна [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2005. – №1. – С. 124–126.
30. Вплив тиотриазоліну на морфологічну структуру міокарда шурів при доксорубіцинової кардіоміопатії / І.С. Чекман, Н.А. Колесова, Т.С. Трофімова [та ін.] // Запорож. мед. журн. – 2006. – №3. – С. 107–109.
31. Противоопухолевая активность и токсичность доксорубицина с трансферинном и альбумином в эксперименте / С.А. Шалимов, Г.П. Потебня, И.И. Волченкова [и др.] // Укр. химиотер. журн. – 2000. – №3. – С. 65–68.
32. Изучение влияния доксорубицина на организм животных при лабораторном внутривенном введении / Н.Г. Шепелевцева, Т.П. Вертоградова, Л.А. Шевнюк [и др.] // Антибиотики. – 1986. – №10. – С. 768–773.
33. Антиоксидантна корекція тиотриазоліном ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О.О. Яковлева, Н.П. Савченко, О.В. Столінчук [та ін.] // Клініч. та експеримент. патологія. – 2003. – Т. 2, №1. – С. 86–88.
34. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy / Y. Cottin, C. Fouzery, B. Coudert [et al.] // Br. Heart. J. – 1995. – Vol. 73. – P. 61–64.
35. Evaluation of left ventricular function in patients with mammary carcinoma after treatment with doxorubicin using a high-dose, short-term protocol / M. Dalto, S. Maurea, A. Basso [et al.] // *Cardiologia*. – 1997. – Vol. 42. – P. 611–618.
36. Dudka I. The role of reactive oxygen and nitrogen species in calcium and iron homeostasis dysregulation in an anthracycline cardiotoxicity / I. Dudka // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2006. – Vol. 60. – P. 241–247.
37. Apoptosis induced by doxorubicin and cinchonine in P588 multidrug resistant cells / S. Furusawa, S. Nakano, M. Wu [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 53. – P. 1029–1030.
38. Hortobrigyi G.N. Anthracyclines in the treatment of cancer. An overview / G.N. Hortobrigyi // *Drugs*. – 1997. – Vol. 54 (Suppl. 4). – P. 1–7.
39. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes / S. Hrelia, D. Fiorentini, T. Maraldi [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta*. – 2002. – Vol. 64. – P. 139–145.
40. Protective role of antioxidant vitamin E and catechin on idarubicin-induced cardiotoxicity in rats / S. Kalender, Y. Kalender, A. Ates [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2002. – Vol. 35. – P. 1379–1387.
41. Pai V.B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V.B. Pai, M.C. Nahata // *Drug Sat.* – 2000. – Vol. 22. – P. 263–302.
42. Sromova T. Monitoring cardiotoxicity of anthracyclin in children and possibilities of its prevention / T. Sromova, V. Stmadova, H. Histkova // *Vnitř. Lek.* – 2002. – Vol. 48. – P. 649–656.
43. Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (anthracyclin) on caffeine induced Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in «chemically-skinned» rabbit ventricular trabeculae / S. Takahashi, M.A. Denvir, L. Harder [et al.] // *Jpn. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 76. – P. 405–413.
44. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracyclin in anticancer chemotherapy / D. Tallarico, V. Rizzo, F. Di Mario [et al.] // *Angiology*. – 2003. – Vol. 54. – P. 219–227.
45. Value of pulsed Doppler tissue imagery for early detection of myocardial dysfunction with anthracyclines / S. Tassani-Manginu, C. Brasselet, P. Nazeyrollas [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2000. – Vol. 95. – P. 263–268.
46. Vaidianathan S. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin / S. Vaidianathan, M. Boroujerdi // *Cancer Chemoter. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 46. – P. 93–100.
47. New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity / S.A. Van Acher, J.W. Hulshof, G.R. Haenen [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 46. – P. 93–100.
48. Van Acher S.A. Doxorubicin-induced cardiotoxicity monitored by EGG in freely moving mice. A new model to test potential protectors / S.A. Van Acher, K. Kramer, E.E. Voest // *Cancer Chemoter. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 38. – P. 95–101.
49. van Dalen E.C. Anthracycline-induced cardiotoxicity: comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in paediatric oncology trials / E.C. van Dalen, M. van den Brug, H.N. Caron // *Eur. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 42, №18. – P. 3199–205.
50. Wakasuyi S. Drug-induced myocardial disease adriamycin cardiotoxicity / S. Wakasuyi // *Nippon Rinsho*. – 2000. – Vol. 58, №1. – P. 204–211.
51. A phase I study of monohydroxyethylrutoside in healthy volunteers / A.M. Willems, A.M. Bruynzeel, M.A. Kedde [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2006. – Vol. 57. – P. 678–684.