



Н.М. Галуок

## КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ З ДОПОМОГОЮ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА ТІОТРИАЗОЛІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІІ СТУПЕНЯ, ЯКІ ТРИВАЛО ОТРИМУЮТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНУ ТЕРАПІЮ ПРЕПАРАТАМИ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, функціональний стан печінки, тіотриазолін.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функциональное состояние печени, тиотриазолин.

**Key words:** arterial hypertension, liver functional condition, thiotriazolin.

Обстежено 81 пацієнта з артеріальною гіпертензією ІІ ступеня. В залежності від призначеного лікування, хворі рандомізовані на 2 групи, перша (34 особи, 42%) отримувала базову антигіпертензивну терапію, друга (47 осіб, 58%) – базову терапію в комбінації з тіотриазоліном. Обстежували хворих двічі: до і через 1,5 місяці лікування. Функціональний стан печінки вивчали шляхом визначення активності органоспецифічних ферментів печінки (АлАТ, АсАТ), аргінази, а також маркерів апоптозу (Аро-CD-95) й спектру сироваткового білка в поліакриламідному гелі за методикою М.Д. Василюка, С.М. Василюка (1998) з наступним комп'ютерним розшифруванням 25–27 фракцій. Через 1,5 місяці лікування у хворих другої групи відзначено достовірне зменшення лабораторних ознак гепатоцитолізу й апоптозу. Доповнення базової терапії тіотриазоліном позитивно впливало на морфофункціональний стан печінки, посилювало терапевтичний ефект стандартного лікування і проявилось стійкою стабілізацією рівня АТ, зменшенням дози антигіпертензивних засобів, у порівнянні з хворими першої групи.

Обследован 81 пациент с артериальной гипертензией ІІ степени. В зависимости от проведенного лечения, больные рандомизированы на 2 группы, первая (34 человека, 42%) получала базовую антигипертензивную терапию, вторая (47 человек, 58%) – базовую терапию в комбинации с тиотриазолином. Обследовали больных дважды: до и после 1,5 месяца лечения. Функциональное состояние печени оценивали путем изучения активности органоспецифических ферментов печени (АлАТ, АсАТ), аргиназы, а также маркеров апоптоза (Аро-CD-95) и спектра белка сыворотки в полиакриламидном геле по методике М.Д. Василюка, С.М. Василюка (1998) с последующей компьютерной расшифровкой 25–27 фракций. После 1,5 месяца лечения у больных второй группы отмечено достоверное снижение лабораторных показателей гепатоцитоллиза и апоптоза. Дополнение базовой терапии тиотриазолином положительно влияло на морфофункциональное состояние печени и усиливало терапевтический эффект стандартного лечения, что проявилось стабилизацией уровня АД, снижением дозы антигипертензивных препаратов, в сравнении с больными первой группы.

Examination of 81 patients with arterial hypertension of the ІІ-nd degree was performed. Depending on the prescribed treatment, patients were randomized in two groups, first one (34 patients, 42%) – took basic antihypertensive therapy, another one (47 patients, 58%) – took basic therapy in combination with thiotriazolin (BT+T). Patients were examined twice: before treatment and in one and a half month after it. Functional condition of the liver was studied with the help of determination of organ-specific enzymes activity of the liver (ALT and AST), arginase, and markers of apoptosis (Apo-CD-95) and the spectrum of serous protein in polyacrylamide gel after M.D. Vasyliuk, S.M. Vasyliuk method (1998) with the next computer decoding of 25–27 fractions. In one and a half month of the treatment in patients from the group BT+T the real decrease of laboratory features of hepatocytolysis and apoptosis was marked. Addition of thiotriazolin to BT positively influenced morphofunctional condition liver condition that intensified therapeutic efficacy of standard treatment and was manifested by long-lasting stabilization of AP level that gives the possibility to decrease the dosage of antihypertensive medicines in comparison with patients of BT group.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із головних факторів ризику стенокардії, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, мозкового інсульту. З метою оптимізації лікування АГ розроблено відповідні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC), європейського товариства з гіпертонії (ESH), американського товариства з гіпертонії (ASH), Асоціації кардіологів України [1,8,9]. Разом з тим, в існуючих рекомендаціях відсутні посилання на терапію супроводу при тривалій антигіпертензивній терапії [5]. У багатьох хворих на АГ розвивається феномен ухилення досягнутого антигіпертензивного ефекту, що вимагає збільшення дози препарату. Останнє є наслідком порушення біотрансформації ліків й ослаблення ферментних систем (цитохром Р-450), відповідальних за знешкодження продуктів метаболізму фармпрепаратів [4,7]. Важливою є й недостатність білків-транспортів ліків і продуктів їх метаболізму. Все це знижує ефективність антигіпертензивної терапії [2].

### МЕТА РОБОТИ

Розробити рекомендації щодо підвищення ефективності антигіпертензивної терапії шляхом застосування в комплексному лікуванні хворих на АГ ІІ ступеня поряд з антигіпертензивними препаратами першої лінії гепато- і кардіопротектора з антиоксидантними властивостями тіотриазоліну.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 81 хворого на АГ ІІ ступеня, що отримують антигіпертензивні препарати першої лінії тривалістю довше 5-ти років. У залежності від характеру проведеного лікування, пацієнти рандомізовані на 2 групи. До першої ввійшли 34 хворих на АГ ІІ ступеня, які отримували лише антигіпертензивну базову терапію (БТ). До другої групи – 47 хворих на АГ ІІ ступеня, яким до базової терапії додано гепатопротектор тіотриазолін 2,5% розчин по 2 мл внутрішньом'язово двічі на день курсом не менше 3-х тижнів.

Серед обстежених 41 чоловік (50,6%) і 40 жінок (49,4%). Середній вік хворих становив  $62,21 \pm 1,93$  років, зокрема для

Таблиця 1

**Динаміка маркерів некрозу (аргінази) й апоптозу (Аро-CD-95) у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня в процесі лікування з застосуванням тіотриазоліну (M±m)**

Показник, од. виміру	Норма (n= 15)	Базова терапія (n= 34)		Базова терапія + тіотриазолін (n= 47)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Аро-CD-95, пг/л	148,3±16,7	339,5±34,2*	332,5±40,2	362,2±63,3*	209,9±28,2**
Аргіназа ммоль/0,1 мл	0,27±0,08	0,26±0,04	0,24±0,05	0,26±0,08	0,25±0,09

Примітки: \* – дані достовірні, порівняно зі здоровими людьми (p<0,01); \*\* – дані достовірні, порівняно з хворими до лікування (p<0,01).

Таблиця 2

**Динаміка фракцій сироваткового білка диск-електрофореграми в ПААГ у хворих на АГ II ступеня в процесі лікування без і з використанням тіотриазоліну (в % до кількості загального білка)**

Зони	фракції	Здорові особи (n-15)	Базова терапія (n-34)		Базова терапія + тіотриазолін (n-47)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний білок, г/л	-	81,1±2,62	76,3±2,33	75,73±2,13	78,33±2,7	79,21±2,55
α <sub>1</sub> -ліпопротеїн	1	2,11±0,37	2,46±0,29	2,43±0,26	2,40±0,28	2,09±0,33
α <sub>1</sub> -глікопротеїн	1а	0,89±0,12	1,09±0,15	1,11±0,18	1,10±0,13	0,88±0,13
α <sub>1</sub> -антитрипсин	1б	0,89±0,11	нд	нд	нд	нд
Альбуміни	2	53,2±2,10	47,20±2,10*	49,29±2,55	46,00±2,1*	52,9±1,76**
	3	0,76±0,16	нд	нд	нд	нд
	4	2,25±0,14	2,76±0,35	2,68±0,36	2,69±0,37	2,43±0,15
	5	1,92±0,28	1,22±0,17*	1,25±0,18	1,21±0,17*	1,78±0,18**
	6	1,53±0,31	1,52±0,21	1,53±0,24	1,55±0,22	1,48±0,32
	7	1,87±0,14	2,35±0,16*	2,27±0,18	2,10±0,16*	1,90±0,13**
Церулоплазмін	8	10,14±0,4	9±0,34*	9,65±0,42	9,10±0,27*	9,90±0,2**
Трансферин	9	0,67±0,16	0,45±0,1	0,49±0,12	0,41±0,12	0,47±0,12
	10	1,02±0,12	0,66±0,13*	0,71±0,14	0,66±0,11*	0,98±0,09**
	11	0,97±0,16	2,18±0,28*	2,16±0,29	2,24±0,28*	0,97±0,16**
	12	1,15±0,14	2,79±0,23*	2,68±0,28	2,81±0,22*	1,75±0,24**
	13	1,44±0,21	нд*	нд	нд*	0,22±0,04* *
	14	2,36±0,18	3,81±0,35*	3,36±0,38	3,75±0,3*	2,86±0,27**
	15	1,88±0,21	1,00±0,10*	1,11±0,15	1,02±0,09*	1,58±0,22**
	16	1,59±0,16	1,00±0,12*	1,08±0,14	1,04±0,11*	1,48±0,19**
	17	1,15±0,16	3,11±0,25*	2,95±0,24	3,03±0,21*	1,55±0,19**
	18	1,60±0,27	1,56±0,26	1,62±0,29	1,52±0,20	1,59±0,24
Посттрансферин-1	19	1,91±0,34	3,22±0,42*	3,01±0,39	3,23±0,41*	2,11±0,25**
	20	1,35±0,16	1,74±0,21	1,44±0,26	1,81±0,28	1,54±0,12
	21	1,25±0,14	1,80±0,15*	1,74±0,16	1,81±0,15*	1,79±0,18
	22	0,79±0,11	1,45±0,29*	1,24±0,25	1,46±0,26*	1,39±0,1
Фібриноген	23	0,66±0,08	1,16±0,1*	1,02±0,12	1,15±0,12*	1,02±0,1
	24	0,77±0,12	1,12±0,1*	0,97±0,24	1,11±0,09*	0,87±0,07**
	25	2,94±0,33	2,29±0,29	2,42±0,28	2,33±0,3	2,37±0,56
Пре-α <sub>2</sub> -макроглобуліни	26	0,42±0,08	0,25±0,09	0,31±0,12	0,23±0,07	0,26±0,07
	27	2,15±0,27	4,38±0,4*	3,92±0,36	4,39±0,29*	3,21±0,35**

Примітки: \* – дані достовірні, порівняно зі здоровими людьми (p<0,05); \*\* – дані достовірні, порівняно з хворими до лікування (p<0,05); нд – не диференціюється.

чоловіків 59,21±1,89 років, для жінок – 65,23±1,97 років. У всіх хворих діагностовано АГ II ступеня. Функції печінки досліджувались з використанням таких методів дослідження, як диск-електрофорез сироваткових білків, активність АлАТ, рівні аргінази й маркера апоптозу АРО-CD-95 [10].

Загальний білок і його фракції досліджували шляхом диск-електрофорезу в поліакриламідному гелі (ПААГ) за методом М.Д. Василюка, С.М. Василюка (1998). Ця методика дає можливість виділяти 25–27 фракцій білка: α<sub>1</sub> – антитрипсин (інгібітор протеїназ), кислий α<sub>1</sub> - глікопротеїн та α<sub>1</sub> – ліпопротеїн,



альбуміни, церулоплазмін, трансферин, посттрансферин-1 та інші білки посттрансферинової зони, фібриноген, пере- $\alpha_2$ -макроглобулін і  $\alpha_2$ -макроглобулін,  $\beta$ -ліпопротеїн [3].

Активність АлАТ визначали за загальноприйнятими методиками, аргінази – за колориметричною методикою Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопада (1973). Маркер апоптозу (АРО-CD-95Fas) визначали за допомогою набору для визначення Апоптозу Маркера FAS SCD95(APO1Fas) імуноферментним методом ELISA Diaclone (Франція).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз впливу тіотриазоліну при курсовому призначенні хворим на АГ II ступеня виявив позитивні результати щодо функції печінки. Так, біль і неприємні відчуття в правому підребер'ї зменшилися у 46 (96%) хворих, у той час, як у групі порівняння (БТ) вони зменшилися у 21 (60%) хворого. Диспепсичні явища зменшилися у 40 (90%) хворих групи БТ+Т і лише у 15 (44,2%) хворих групи БТ.

Активність АлАТ у групі БТ до лікування становила  $0,64 \pm 0,08$ , а після лікування –  $0,62 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). У групі БТ+Т до лікування цей показник становив  $0,86 \pm 0,15$ , а після лікування –  $0,77 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), що свідчило про зменшення ознак гепатозитозу.

У *табл. 1* представлено дані динаміки маркерів апоптозу (АРО-CD-95) і гепатонекрозу (аргінази) під впливом антигіпертензивної фармакотерапії

У процесі лікування не відзначено негативної динаміки показників аргінази. Як до, так і після лікування, рівень останньої залишався в межах норми ( $0,27 \pm 0,08$  ммоль/0,1 мл).

Іншою виявилась динаміка маркера апоптозу Аро-CD-95. В обох групах до лікування цей показник перевищував рівень норми у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) для групи БТ і у 2,4 рази для групи БТ+Т ( $p < 0,01$ ). При застосуванні БТ вірогідних змін динаміки показників рівня Аро-CD-95 не відмічено (*табл. 1*). Однак, при введенні тіотриазоліну в схему лікування відмічалось достовірне зниження рівня маркера апоптозу Аро-CD-95.

Особливої уваги заслуговує дослідження сироваткових білків (*табл. 2*). При аналізі фракцій сироваткового білка диск-електрофореграми в ПААГ відмічено диспротеїнемію, що проявлялось зростанням відсоткового вмісту церулоплазміну, фракцій швидких і повільних посттрансферинів, а саме 11, 12, 14, 16, 17, 19, фібриногену, пре- $\alpha_2$ -макроглобулінів і  $\beta$ -ліпопротеїнів з паралельним зниженням відсоткового вмісту трансферину, 10 і 15 фракції швидких посттрансферинів.

З *табл. 2* видно, що у хворих групи БТ суттєвої динаміки фракцій сироваткових білків не спостерігалось. Однак, у хворих групи БТ+Т спостерігалось підвищення в процесі лікування рівня 7-ї та 10-ї фракцій білків, постальбумінів і трансферину. Одночасно зменшувались рівні пре- $\alpha_2$ -макроглобуліни та  $\beta$ -ліпопротеїни.

Отже, тіотриазолін позитивно впливає на синдроми

гепатозитозу й печінково-клітинної недостатності й з успіхом може використовуватись в комплексній антигіпертензивній терапії для попередження її шкідливого впливу на морфофункціональний стан печінки.

### ВИСНОВКИ

Тривала антигіпертензивна терапія без одночасної гепатопротекції небезпечна в плані розвитку синдромів гепатозитозу, печінково-клітинної недостатності й індукції апоптозу.

Вітчизняний фармакологічний засіб тіотриазолін запобігає розвитку морфофункціонального пошкодження печінки і його слід рекомендувати у вигляді щорічних місячних курсів на фоні тривалої антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії.

Тіотриазолін доцільний, доступний і безпечний засіб для гепатопротекції у хворих, що тривало лікуються з приводу артеріальної гіпертензії II ступеня.

Перспективою подальших досліджень є вивчення порушень функціонального стану печінки при різних термінах антигіпертензивної терапії та можливість його корекції з допомогою тіотриазоліну.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Безродна Л.В.* Практика призначення антигіпертензивних засобів в Україні (за даними анкетування хворих та лікарів) / *Л.В. Безродна, К.М. Амосова, С.М. Коваль* // Укр. кардиол. журн. – 2003. – №5. – С. 19–23.
2. *Березняков И.Г.* Пути повышения приверженности в лечении артериальной гипертензии / *И.Г. Березняков* // Укр. мед. газета. – 2007. – №11. – С. 30–31.
3. *Василюк С.М.* Клінічна оцінка спектру фракцій сироваткового білка диск-електрофореграми в поліакриламідному гелі при патології панкреатогепатобіліарної зони та її хірургічному лікуванні: автореф. дис. канд. мед. наук / *С.М. Василюк* – Тернопіль, 2000. – 18 с.
4. *Гайдук А.Б.* Кількісна оцінка функціонального стану печінки та його медикаментне відновлення / *А.Б. Гайдук* // Кардіологія. – 2002. – №9. – С. 53–56.
5. *Голиков А.П.* Комбіновані препарати в лікуванні артеріальної гіпертензії / *А.П. Голиков, В.Я. Рябінін* // Кардіологія. – 2006. – №12. – С. 59–62.
6. *Жарінов О.Й.* Формування діагнозу і стратегії ведення хворих з артеріальною гіпертензією / *О.Й. Жарінов* // Серце і судини. – 2007. – №1. – С. 8–13.
7. *Журавлева Л.В.* Функция печени и артериальная гипертензия: существует ли взаимосвязь? / *Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева* // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – №1. – С. 54–55.
8. *Моїсєнко Р.О.* Протокол надання лікарської допомоги хворим з артеріальною гіпертензією (ессенціальна артеріальна гіпертензія) I–II стадії / *Р.О. Моїсєнко* // Мистецтво лікування. – 2007. – №5. – С. 82–83.
9. *Ушкалова Е.* Эффективная и безопасная комбинация ИАПФ и тиазидного диуретика в лечении артериальной гипертензии / *Е. Ушкалова* // Стандарты лечения. – 2000. – №5. – С. 90.
10. *Храмов В.А.* Модифікація метода визначення орнітину по Сніпачо і його використання для кількісного визначення сироваткової аргінази / *В.А. Храмов, Г.Г. Листопад* // Лаб. дело. – 1973. – №10. – С. 591–592.