



УДК: 616.36-002:615.24

А.В. Ткачёв, Т.А. Девликамова, З.Х. Яндиева, А.С. Макаренко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИН У БОЛЬНЫХ С АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский 29. E-mail: makarenko_doktor@mail.ru*

Цель: оценить клиническую эффективность и безопасность Тиотриазолина у больных острым алкогольным гепатитом.

Материалы и методы: в исследование были включены 67 больных с диагнозом острого алкогольного гепатита. Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы – основную и сравнимую. Пациенты основной группы (n=35) получали традиционное лечение, в дополнение к которому подключали гепатопротектор Тиотриазолин.

Результаты: отмечалось улучшение клинических, биохимических и инструментальных показателей фоне приема препарата Тиотриазолин

Выводы: эффективность лечения, оцениваемая по интегральному показателю общей эффективности, препарата тиотреазолин сопоставима с таковой при базисной терапии, включающей традиционно применяемые гепатопротекторы.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, тиотриазолин.

A.V. Tkachev, T.A. Devlikamova, Z.H. Yandieva, A.S. Makarenko

EVALUATION OF DRUG THIOTRIAZOLINE IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC HEPATITIS

*Rostov State Medical University,
Department of propedeutics of internal diseases
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: makarenko_doktor@mail.ru*

Purpose: To evaluate the clinical efficacy and safety Thiotriazoline in patients with acute alcoholic hepatitis.

Materials and Methods: The study included 67 patients with acute alcoholic hepatitis. Randomized patients were divided into two groups - primary and compared. Patients of the group (n = 35) received traditional treatment, in addition to which was connected hepatoprotector Thiotriazoline.

Results: showed improvement of clinical, biochemical and instrumental parameters while taking the drug Thiotriazoline.

Summary: The efficacy of treatment as measured by a combined index of overall effectiveness, the drug is comparable to that thiotriazolin with basic therapy, including the traditionally used hepatoprotectors.

Keywords: alcoholic hepatitis, thiotriazolin.

Введение

Острые алкогольные гепатиты остаются важной медицинской и социальной проблемой нашего общества, что обусловлено ростом числа госпитализаций, увеличением доли пациентов молодого возраста, стиранием половых различий в структуре заболеваемости [1].

Непременным условием лечения пациентов с алкогольной болезнью печени является полное прекращение употребления алкоголя, что нередко уже само по себе приводит к регрессу и обратному развитию патологических изменений в печени [2,3]. К сожалению, известно,

что только меньшая часть больных может окончательно отказаться от приёма алкоголя. В такой ситуации остаётся актуальным применение препаратов и, разработка и внедрение новых, направленных на различные звенья патогенеза алкогольной болезни печени, и острого алкогольного гепатита, в частности.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации появился новый антиоксидантный препарат Тиотриазолин, производимый корпорацией «Артериум» (Украина) и являющийся оригинальной разработкой украинских ученых. Начиная с 1994 года препарат широко используется как у себя на родине, так и в странах ближнего зарубежья. В работах большого коллек-



тива ученых показана высокая эффективность препарата при использовании у больных с различными видами поражения печени: вирусных и токсических гепатитах, циррозе печени [4,5,6].

Тиотриазолин – это классический антиоксидант. Его основные эффекты проявляются на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Антиоксидантный эффект тиотриазолина связан с наличием в его молекуле тиольной группы, придающей всей молекуле высокие восстановительные свойства и способность принимать от активных форм кислорода электроны, при этом сера в тиогруппе переходит из двух- в четырехвалентное неактивное состояние; третичный азот молекулы связывает избыток ионов водорода. Кроме того, тиольная группа конкурирует за супероксидрадикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны, органелл и ядра, препятствуя обратимой и необратимой модификации белковых молекул.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность Тиотриазолина у больных острым алкогольным гепатитом.

Материал и методы

Работа проводилась на клинической базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета (зав. кафедрой д.м.н., профессор Ткачёв Александр Васильевич), терапевтическом отделении городской больницы №20 (зав. отделением, к.м.н. Девликамова Татьяна Александровна). Больные поступали в отделение по наряду «Скорой Помощи» или в плановом порядке.

В исследование были включены 67 больных (47 мужчин и 20 женщин в возрасте $52,25 \pm 12,03$ и $54,82 \pm 10,14$ лет, соответственно) с диагнозом острого алкогольного гепатита. Острый алкогольный гепатит подтверждали на основании 1) клинической картины заболевания; 2) гепатомегалии с нарушением основных функциональных проб печени; 3) полисистемности поражений; 4) данных УЗИ печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы; 5) данных об употреблении алкоголя (количество, продолжительность).

Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы – основную и сравнимую. Пациенты основной группы ($n=35$) получали традиционное лечение, в дополнение к которому подключали гепатопротектор Тиотриазолин, назначаемый, согласно инструкции, по ступенчатой схеме. В основную группу включено 24 (68,6%) мужчин и 11 (31,4%) – женщин в возрасте $52,94 \pm 9,9$ и $54,5 \pm 12,87$ лет. Тиотриазолин назначался по ступенчатой схеме. Лечение начинали с инъекционной формы: 4мл 2,5% раствора Тиотриазолина разводили в 150-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, полученный раствор вводили внутривенно со скоростью 20-30 капель в минуту 1 раз в день. Первое введение проводили сразу после рандомизации в основную группу. С 6-го по 21 день от начала лечения препарат Тиотриазолин пациенты получали per os по 200 мг (2 таблетки) 3 раза в день (по 600 мг/сутки). В данной группе из лечения были исключены прочие препараты или биоактивные добавки с метаболическим и гепатопротекторным эффектом. В составе базисной терапии пациенты получали преднизолон 40мг/сутки (при индексе Мэддрей >32), с последующим снижением; инфузии кристаллоидных/коллоидных растворов, диуретики,

антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин, цефалоспорины III, IV).

Группа сравнения, в которую вошли 32 пациента, была сопоставима по полу и возрасту с основной группой: мужчин – 23 (71,9%, средний возраст – $51,74 \pm 13,59$ лет), женщин – 9 (28,1%, средний возраст – $55,50 \pm 12,87$ лет). Больные данной группы получали стандартную базисную терапию: S-аденозилметионин 400мг в/в (5 дней), затем per os 400 мг/сутки; УДХК 15мг/кг/сутки; преднизолон 40мг/сутки (при индексе Мэддрей >32), с последующим снижением; пентоксифиллин 400мг в/в (5 дней), затем per os 400 мг 3 раза в сутки. При необходимости назначали инфузии кристаллоидных/коллоидных растворов, диуретики, антибиотики (метронидазол, ципрофлоксацин, цефалоспорины III, IV).

В динамике лечения проводили 3 исследования: до лечения, на 6-е и 21 сутки от начала лечения. В исследование входили общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, из которого были отобраны в исследование показатели щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка (ОБ) и альбумина (Ал), билирубин общий, билирубин прямой, билирубин непрямой.

Инструментальные исследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, селезёнки, жёлчного пузыря и поджелудочной железы, а также эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). По показаниям проводили компьютерную томографию и МРТ-исследование.

Оценивали эффективность лечения на 6 и 21 день лечения. Анализировали клинические симптомы и синдромы: боль в правом подреберье, диспептический синдром (тошнота, метеоризм, горечь во рту) и астенический (утомляемость, значительно сниженная работоспособность, ухудшенное внимание и память) синдром, кардиологические симптомы (сердцебиение, перебои в области сердца), неврологические симптомы (головные боли, головокружение). Оценивали специфичные для патологии печени симптомы холестаза и печёчно-клеточной недостаточности (зуд кожных покровов, желтушность кожных покровов, иктеричность склер, ладонную эритему, кожные «сосудистые звездочки», увеличение живота (асцит), геникомастию, ногтевые фаланги в виде «барабанных палочек», спонтанные кровоподтеки, кровотечения (носовые, десневые, желудочно-кишечные)). При физикальном обследовании устанавливали размеры печени и селезёнки, их изменения и пальпаторную болезненность в процессе лечения.

На каждого больного заполняли индивидуальную регистрационную карту (ИРК), в которой отмечали динамику клинических симптомов в баллах (от 0 до 3 баллов). Выраженность симптомов интерпретировали по субъективной шкале: сильная – 3 балла, средняя – 2 балла, слабая – 1 балл, отсутствует – 0 баллов. Также регистрировали динамику лабораторных и инструментальных показателей обследования больного. Общую эффективность лечения оценивали в баллах (от -1 до 3 баллов) по следующей шкале: -1 – ухудшение; 0 – без изменений; 1 – улучшение; 2 – значительное улучшение; 3 – полная нормализация лабораторных показателей и объективного состояния больного (данные физикального исследования, отсутствие жалоб у пациента). Кроме того, оценивали переносимость лечения в обеих группах пациентов.



После проведенных исследований и окончания сбора первичных данных проведены статистические расчеты с использованием пакетов программ Microsoft Office Access 2007 и БИОСТАТ 3.03.

Результаты

Две группы пациентов были сопоставимы и однородны по основным клиническим характеристикам и лабораторным показателям (таблицы 1 и 2). Статистически значимой разницы по возрасту, полу, индексу Мэддрей не выявили. Выраженность основных клинических синдромов

(болевого, диспептического, астенического), печёночных симптомов (интенсивности кожного зуда и желтухи) были сходными как в основной группе, так и в группе сравнения, получавшей базисное лечение. Исходное число лейкоцитов, тромбоцитов, уровни гемоглобина, СОЭ, общего белка, альбумина, АСТ, ЩФ и ГГТП статистически не отличались в обеих группах. Незначительное расхождение средних показателей диспептического и астенического синдрома, общего билирубина в целом, не помешало провести оценку динамики изменения данных показателей и общей эффективности двух вариантов лечения.

Таблица 1

Основные клинические показатели пациентов двух групп (в баллах) до лечения, $M \pm SD$

Клинические показатели	Основная группа (Лечение Триптоазолином), n=35	Группа сравнения (Базисное лечение), n=32
Болевой синдром	2,56±0,58	2,50±0,51
Диспептический синдром	2,26±0,69*	1,84±0,81
Астенический синдром	2,04±0,73*	2,42±0,56
Кожный зуд	2,00±0,77	1,92±0,70
Симптом желтухи	2,16±0,62	1,86±0,80

*- $P < 0,05$ по сравнению с группой получающей только базисное лечение

Таблица 2

Основные лабораторные показатели пациентов двух групп до лечения, $M \pm SD$

Лабораторные показатели	Основная группа (Лечение Триптоазолином), n=35	Группа сравнения (Базисное лечение), n=32
Гемоглобин (г/л)	111,76±26,58	117,41±30,02
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,02±3,96	6,37±3,28
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	162,43±92,40	142,38±87,37
СОЭ (мм/час)	30,64±18,30	26,55±16,93
Общ билирубин (мкмоль/л)	83,09±50,55*	153,46±84,79
Прям билирубин (мкмоль/л)	39,46±29,78	76,81±56,78
Непр. билирубин (мкмоль/л)	43,63±25,10	76,65±56,20
АСТ (мкмоль/л)	2,27±0,43	2,48±0,59
АЛТ (мкмоль/л)	1,67±0,59*	2,10±0,79
γ-ГТП ЕД/л	652,57±354,74	778,21±679,25
ЩФ (нмоль/(сек хл))	471,16±297,61	527,32±256,14
Общий белок (г/л)	66,20±11,50	65,67±8,40
Альбумин (г/л)	29,77±5,81	33,41±7,99

*- $P < 0,05$ по сравнению с группой получающей только базисное лечение



При проведении УЗИ у 94% больных выявляли увеличение размеров печени, у 24% – селезенки, у 94% – повышение плотности печеночной ткани, у 96% – неоднородность ее структуры, у 92% – диффузные изменения печени, что интерпретировали как ультразвукографические признаки алкогольного поражения печени. При ЭГДС регистрировали явления эзофагита (32%), гастропатии (89%) и дуоденопатии (83%), геморрагии слизистой желудка (45%) и двенадцатиперстной кишки (39%), эрозии желудка (26%). Выявленные эндоскопические симптомы связывали с алкогольным воздействием на слизистую пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

На шестой день лечения отмечалось заметное уменьшение болевого синдрома в обеих группах. К шестому дню наблюдали в обеих группах улучшение и других клинических проявлений: снижалась интенсивность желтухи, кожного зуда, уменьшались диспептический и астенический синдромы (табл. 3). Положительная динамика отмечалась и при оценке лабораторных показателей (табл. 4). Наиболее заметными были изменения трансаминаз. Так, уже к 6 дню отмечалось статистически значимое снижение АСТ в обеих группах, но более низкий уровень АЛТ к этому сроку наблюдался только при лечении Тиотриазолином ($P < 0,05$). У больных этой же группы к 6 суткам лечения отмечено достоверное изменение показатели ГГТП ($P < 0,05$), в то время, как активность ЩФ – у больных в группе базисной терапии ($P < 0,05$). Показатели билирубина снижались к 6 дню в большей степени при лечении Тиотриазолином. В этой же группе отмечали некоторое уменьшение СОЭ и лейкоцитов в крови. В обеих группах наблюдали тенденцию к повышению уже к концу первой недели показателей гемоглобина, общего белка и альбумина.

Начиная с 6 дня больных переводили на приём препаратов (Тиотриазолин или S-аденозилметионин) per os. На 21 день лечения проводили контрольные лабораторные и инструментальные исследования.

К 21 дню лечения у большинства больных обеих групп отмечали улучшение состояния (табл. 3). Так, выраженность болевого синдрома в группе Тиотриазолина

при поступлении больных в отделение в среднем составляла $2,56 \pm 0,58$ баллов, к 6 дню – $1,82 \pm 0,64$, а к 21 дню – $0,72 \pm 0,68$ баллов ($P < 0,05$). При базисной терапии также наступало заметное улучшение – динамика боли в процессе 3-х недельного лечения была следующей: $2,50 \pm 0,51$, $1,95 \pm 0,5$ и $0,83 \pm 0,54$ ($P < 0,05$) баллов, соответственно сроку исследования.

Диспептический и астенический синдромы, оцениваемые в баллах, выраженные в начале лечения ($2,26 \pm 0,69$; $1,84 \pm 0,81$ – в группе Тиотриазолина и $2,04 \pm 0,73$; $2,42 \pm 0,56$ – в группе базисной терапии), к концу лечения в обеих группах беспокоили больных значительно меньше. Так в группе пациентов, получавших Тиотриазолин, эти показатели составили $0,64 \pm 0,66$ ($P < 0,05$) и $0,5 \pm 0,64$ ($P < 0,05$) баллов, а в группе базисной терапии – $0,6 \pm 0,5$ ($P < 0,05$) и $0,88 \pm 0,59$ ($P < 0,05$) баллов, соответственно. Важным представляется достоверное снижение в обеих группах печеночных симптомов. В частности, интенсивность кожного зуда при лечении Тиотриазолином снизилась с $2,0 \pm 0,77$ баллов до $0,55 \pm 0,89$ ($P < 0,05$), а при базисной терапии – с $1,92 \pm 0,7$ до $0,43 \pm 0,52$ ($P < 0,05$) баллов.

Выраженность желтухи в группе пациентов, получавших Тиотриазолин снизилась с $2,16 \pm 0,62$ до $0,83 \pm 0,64$, в группе базисной терапии – с $1,86 \pm 0,8$ до $0,67 \pm 0,68$ ($P < 0,05$) баллов.

Со стороны лабораторных показателей к концу третьей недели в обеих группах отмечалась положительная динамика (табл. 4). Более выраженное снижение активности цитолитических процессов отмечалось в группе больных с включением в базисную терапию препарата Тиотриазолин. Так, в основной группе активность АСТ снизилась с $2,27 \pm 0,43$ до $0,91 \pm 0,66$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а в группе базисной терапии – с $2,48 \pm 0,59$ до $1,95 \pm 0,78$ мкмоль/л ($p < 0,05$); активность АЛТ в основной группе снизилась с $1,67 \pm 0,59$ до $1,1 \pm 0,42$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а в группе базисной терапии – с $2,10 \pm 0,79$ до $1,74 \pm 0,43$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение общего билирубина отмечено в группе пациентов, получающих Тиотриазолин. При этом показатель общего билирубина снизился с $83,09 \pm 50,55$ до $47,46 \pm 21,43$ мкмоль/л ($p < 0,05$).



Таблица 3

Основные клинические показатели пациентов двух групп (в баллах) до лечения, на 6 и 21 день лечения, M±SD

Клинические показатели	Основная группа, n=35 (Лечение Триптогизолином)			Группа сравнения, n=32 (Базисное лечение)		
	До лечения	6 день лечения	21 день лечения	До лечения	6 день лечения	21 день лечения
Болевой синдром	2,56±0,58	1,82±0,64*	0,72±0,68*	2,50±0,51	1,95±0,50	0,83±0,54*
Диспептической синдром	2,26±0,69	2,04±0,56	0,64±0,66*	1,84±0,81	1,75±0,72	0,50±0,64*
Астенический синдром	2,04±0,73	-	0,60±0,50*	2,42±0,56	-	0,88±0,59*
Кожный зуд	2,00±0,77	-	0,55±0,89*	1,92±0,70	-	0,43±0,51*
Симптом желтухи	2,16±0,62	2,04±0,54	0,83±0,64*	1,86±0,80	1,71±0,71	0,67±0,68

* - Статистически значимое различие по сравнению с данными до лечения

Таблица 4

Основные лабораторные показатели пациентов двух групп до лечения, на 6 и 21 день лечения, M±SD

Клинические показатели	Основная группа, n=35 (Лечение Триптогизолином)				Группа сравнения, n=32 (Базисное лечение)			
	До лечения	6 день	21 день	До лечения	6 день	21 день	До лечения	21 день
Гемоглобин (г/л)	111,76±26,58	115,04±28,41	122,90±24,21	117,41±30,02	119,53±27,03	127,88±21,20		
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,02±3,96	7,86±5,03	6,81±3,35	6,37±3,28	6,47±3,46	6,78±3,74		
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	162,43±92,40	150,34±98,26	125,43±67,40	142,38±87,37	130,45±72,88	114,73±44,69		
СОЭ (мм/час)	30,64±18,30	29,92±14,16	29,11±14,98	26,55±16,93	26,50±14,91	26,08±12,97		
Общий билирубин (мкмоль/л)	83,09±50,55	66,82±44,73	47,46±21,43*	153,46±84,79	153,68±81,04	121,84±51,07		
Прямой билирубин (мкмоль/л)	39,46±29,78	28,97±29,58	28,43±27,46	76,81±56,78	83,30±43,75	85,67±49,97		
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	43,63±25,10	37,85±23,87	19,03±13,42*	76,65±56,20	70,38±74,67	36,17±21,05		
АСТ (мкмоль/л)	2,27±0,43	1,11±0,85*	0,91±0,66*	2,48±0,59	1,51*±0,82	1,95±0,78*		
АЛТ (мкмоль/л)	1,67±0,59	1,33±0,46*	1,10±0,42*	2,10±0,79	2,09±1,03	1,74±0,43*		
γ-ГТП ЕД/л	652,57±354,74	425,75±273,51*	363,88±178,32*	778,21±679,25	513,00±346,21	479,0±378,73*		
ЩФ (нмоль/(сек x л)	471,16±297,61	448,42±341,92	372,00±159,35	527,32±256,14	758,0±441,23*	643,00±615,18		
Общий белок (г/л)	66,20±11,50	65,86±14,25	69,67±13,61	65,67±8,40	63,67±6,35	73,00±19,80		
Альбумин (г/л)	29,77±5,81	31,27±5,66	30,67±4,04	33,41±7,99	32,34±6,89	33,67±5,43		

* - Статистически значимое различие по сравнению с данными до лечения



При базисной терапии общий билирубин также снижался (со $153,46 \pm 81,04$ до $121,84 \pm 51,07$ мкмоль/л ($p > 0,05$)). В обеих группах к концу лечения отмечено снижение активности ГГТП. Так, при лечении Тиотриазолином активность ГГТП снизилась с $652,57 \pm 354,74$ до $363,88 \pm 178,32$ ЕД/л, ($p < 0,05$), а при базисном лечении – с $778,21 \pm 679,25$ до $479,0 \pm 378,73$ ЕД/л, ($p < 0,05$).

Из других лабораторных показателей следует отметить тенденцию к повышению в обеих группах наблюдения гемоглобина, общего белка, а также тенденцию к снижению лейкоцитов и СОЭ (табл. 4).

При повторных УЗИ исследованиях картина мало изменялась, на что требуется, видимо, более длительный период лечения или же эти изменения в печени представлялись уже необратимыми. При ЭГДС отмечалась в большинстве случаев (74%) положительная динамика, независимо от группы наблюдения. Улучшение эндоскопической картины слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки связывали с проводившейся терапией цитопротекторами и антисекреторной терапией.

Обсуждение и выводы

Всё большее место в терапии алкогольной болезни печени отводится метаболической терапии. Отдаётся предпочтение препаратам, действующим на неспецифические патологические процессы. Одним из них является Тиотриазолин. Препарат оказывает многочисленные эффекты благодаря универсальным точкам приложения. В гастроэнтерологии Тиотриазолин используется уже более 15 лет, проведено множество клинических апробаций и исследований, о чем свидетельствует большой список научных публикаций.

В то же время Тиотриазолин зарегистрирован в России сравнительно недавно, что объясняет отсутствие опыта применения у российских исследователей и врачей. В связи с этим нами проведено настоящее клиническое исследование с целью изучения эффективности Тиотриазолина и сопоставления с уже известными методами лечения алкогольного гепатита, включающими такие гепатопротекторы и препараты метаболического ряда, как S-аденозилметионин, эссенциальные фосфолипиды, УДХК, пентоксифиллин.

При лечении пациентов с острым алкогольным гепатитом мы использовали рекомендованную в инструкции схему ступенчатой терапии Тиотриазолином: в первые 5 дней препарат вводили внутривенно, а с 6 по 21 день пациенты получали его в таблетках. Для более объективной оценки лечения, по такой же схеме в группе сравнения вводили S-аденозилметионин: первые 5 дней внутривенно, а затем внутрь с той же продолжительностью. Непременным условием для объективной оценки эффективности лечения Тиотриазолином в сравнении с базисной терапией являлось сопоставимость групп по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (Табл. 1 и 2). Вторым важным условием исследования была этапность анализа данных: на 6-й день, после курса парентеральной терапии изучаемых препаратов, затем на 21-й день, после пятнадцати дней перорального приёма Тиотриазолина и базисной терапии, включавшей приём внутрь S-аденозилметионин.

Для сопоставимости результатов выбрали оценку клинических симптомов и синдромов в баллах: от 0 до 3. Как видно из полученных результатов, боли уменьшались уже

к 6 дню лечения, но более выражено – к 21 дню лечения. Динамика показателей отражает отсутствие различий в обеих группах по данному признаку.

Динамика диспепсического синдрома, оцениваемого по таким критериям, как тошнота, метеоризм, горечь во рту, в процессе лечения уже к 6 дню выявляла снижение интенсивности симптомов, а к 21 дню – была очевидной примерно в равной степени в обеих группах.

Астенический синдром, часто выявляемый у пациентов с алкогольным гепатитом, включенных в наше исследование, часто носил выраженный характер, а к концу лечения купировался у всех пациентов обеих групп.

Кожный зуд – один из наиболее характерных и мучительных для больных симптомов, отражающий явления холестаза. В клинической практике это один из самых упорных, трудно поддающихся лечению симптомов. Ито, что удалось получить столь хорошие результаты, можно считать показателем высокой эффективности обоих методов лечения.

Клиническая оценка желтухи – достаточно субъективный симптом, поэтому более объективным критерием являлось определение билирубина в крови. Тем не менее, отмечалась прямая корреляция между лабораторными и клиническими показателями желтухи. Уменьшение выраженности симптома желтухи в процессе лечения также указывало на эффективность примененных методов лечения.

Среди лабораторных данных следует уделить внимание показателям крови, отражающим такие жизненно важные функции печени, как показатели пигментного обмена, синдрома цитолиза, холестаза, синтетической функции. При лечении Тиотриазолином нами получено статистически достоверное снижение уровня общего билирубина и фракции непрямого билирубина на 21 день лечения, в то время как при базисном лечении снижение было менее выражено и по сравнению с данными до лечения было статистически не достоверным. Возможно, это связано с большой девиацией полученных данных билирубина у больных, варьирующих от нормальных значений до уровня более чем в десять раз превышающего физиологические нормы. При оценке динамики изменения соотношения между фракциями билирубина нами отмечено, что при лечении Тиотриазолином наблюдается снижение обеих фракций, но в большей степени – показателя непрямого билирубина, что позитивно отразилось на уровне общего билирубина. В группе сравнения общий билирубин снижался в меньшей степени, при этом снижение общего билирубина происходило за счет непрямого, в то время как прямой билирубин увеличивался.

Наиболее чувствительным среди всех печёночных синдромов, проявляющимся в первую очередь при патологии печени, является синдром цитолиза, оцениваемый по показателям АСТ и АЛТ. Следует отметить, что активность трансаминаз у наших больных изначально была увеличена не столь значительно, как это ожидалось увидеть у больных с данной патологией. При этом коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), который, как правило, при алкогольной болезни печени выше 1,4, у наших больных был небольшим. Тем не менее, активность трансаминаз в процессе лечения снижалась, в большей степени фермента АСТ, что было видно на 6-ой и на 21-й день лечения в обеих группах. Следует подчеркнуть, что активность АЛТ по сравнению с данными до лечения на 6 сутки лечения



достоверно снизилась только в группе лечения Тиотриазолином.

Тенденции в изменении других показателей крови свидетельствовали о нормализации функциональной активности печени в процессе лечения в обеих группах.

Для сравнения эффективности лечения в обеих группах использовали интегральный показатель общей эффективности, который выражался в баллах (1 – 3) и отражал совокупность клинических, лабораторных и инструментальных изменений у больных в процессе лечения. Общую эффективность устанавливали у каждого больного, регистрировали в ИРК, и в дальнейшем рассчитали средние показатели.

Как показали результаты расчетов, несмотря на схожесть динамики клинических и лабораторных показателей в обеих группах (установленных при расчёте каждого показателя в отдельности), общая эффективность на 6 день лечения оказалась выше в группе больных, получавших парентерально Тиотриазолин. В то же время к 21 дню лечения показатели общей эффективности двух групп не отличались ($p > 0,05$).

Одной из задач исследования являлось установить переносимость лечения Тиотриазолином, зафиксировать нежелательные явления и побочные эффекты. Следует отметить, что все больные хорошо переносили лечение Тиотриазолином, нежелательные явления и побочные эффекты не установлены ни у одного больного.

Таким образом, в результате проведённого открытого, рандомизированного, сравнительного клинического исследования по оценке эффективности препарата Тиотриазолин у больных острым алкогольным гепатитом установлено следующее:

1. Эффективность лечения, оцениваемая по интегральному показателю общей эффективности, в группе больных с острым алкогольным гепатитом, получающих Тиотриазолин (раствор для инъекций 25 мг/мл) при внутривенном применении оказалась выше, чем группе, получавшей базисную терапию, включающую традиционно применяемые гепатопротекторы (адемитионин, эссенциальные фосфолипиды, УДХК, пентоксифиллин).
2. Эффективность лечения, оцениваемая по интегральному показателю общей эффективности, препарата Тиотриазолин (таблетки 100 мг) при приёме внутрь, сопоставима с таковой при базисной терапии, включающей традиционно применяемые гепатопротекторы (адемитионин, эссенциальные фосфолипиды УДХК, пентоксифиллин).
3. Применение препарата Тиотриазолин безопасно как при внутривенном введении, так и при приёме внутрь. Нежелательных явлений и побочных эффектов не наблюдалось ни у одного больного, принимавшего как Тиотриазолин, так и базисную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошкина Е.А. Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - Т.3, №3.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В. Дифференцированный подход к лечению алкогольной болезни печени // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. - 2005. - № 5. - С. 8-13.
3. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. - 2001. - Т.3, №6. - с.256-260.
4. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени. // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. - 2001. - №4. - с. 8-14.
5. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. - Запорожье, 2005. - 146с.
6. Циркунов В.М. Фармакологические эффекты Тиотриазолина в гепатологической клинике // Рецепт. - 2008. - №1. - С.69-74.

ПОСТУПИЛА: 11.01.2012