



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44394 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 13/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (СУЛЕМОВА НЕФРОПАТІЯ) В ЕКСПЕРИМЕНТІ

1

2

(21) u200810491

(22) 18.08.2008

(24) 12.10.2009

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) КОРОВЕНКОВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

(73) КОРОВЕНКОВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

(57) Спосіб корекції гострої ниркової недостатності (сулемова нефропатія) в експерименті шляхом призначення діуретичного засобу, який **відрізняється** тим, що призначають комплексний лікарський препарат тіоцетам у стандартному дозуванні.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології та клінічної фармакології та може бути використана для корекції гострої ниркової недостатності в експерименті.

Патологія органів сечової системи займає суттєве місце серед усіх захворювань за своєю частотою і серйозністю прогнозу. Незважаючи на наявні успіхи у діагностиці і лікуванні різних клінічних форм інфекцій сечових шляхів і нирок багато питань залишаються нез'ясованими, або недостатньо вивченими, що призводить до малої ефективності їх лікування і досить високої частоти хронізації перебігу.

Застосування у клініці нових лікарських засобів повинно враховувати вплив останніх як на основну ланку патологічного процесу, так і на параметри багатьох гомеостатичних систем, до яких відносять систему водно-сольового обміну та нирки. Розкриття характеру впливу на функції нирок та водно-сольовий обмін дозволяє отримати нові дані щодо фармакодинаміки препарату, сприяє більш раціональному використанню його в клініці та науково обґрунтовує можливість застосування у нефрологічній, кардіологічній та неврологічній клінічній практиці.

Гостра ниркова недостатність, яка в експерименті моделюється у тому числі введенням сулеми піддослідним тваринам (сулемова нефропатія) характеризується порушенням у різному ступені усіх функцій нирок.

На сьогоднішній день для корекції гострої ниркової недостатності у клініці використовується широкий арсенал лікарських засобів, але в той же час продовжується пошук препаратів із впливом на ту чи іншу ланку патогенезу.

Розроблений протягом останніх років вітчизняний лікарський комбінований препарат тіоцетам (корпорація «Артеріум»), який є комбінацією пірацетаму та тіотриазоліну, достатньо широко використовується в неврологічній та кардіологічній практиці, та на нашу думку може бути використаний як препарат комплексного впливу не тільки на нервову, серцево-судинну систему, процеси метаболізму, але й впливу на нирки та водно-сольовий обмін в складі комплексної терапії.

Встановлена здатність тіотриазоліну збільшувати діурез і екскрецію іонів натрію, калію обґрунтовує його застосування при порушеннях водно-сольового обміну і функцій нирок, які супроводжуються затримкою солей і води в організмі, підсилення кислотовидільної діяльності нирок - при корекції порушень кислотно-лужного гомеостазу. Властивість тіотриазоліну підвищувати швидкість клубочкової фільтрації, а також активізувати інтегративну діяльність різних відділів нефрону може бути використана при лікуванні гострої ниркової недостатності. Здатність препарату збільшувати протеолітичну та фібринолітичну активність тканин може знайти застосування у комплексному лікуванні тромбоемболічних станів, зокрема, при патології нирок.

Відсутність подібних робіт в науковій літературі та літературних оглядах стосовно пірацетаму зумовлена напрямками його використання в клінічній практиці. Пірацетам є відомим церебропротектором із доведеним ноотропним впливом на центральну нервову систему. Розробка та впровадження тіоцетаму як препарату комбінації пірацетаму із тіотриазоліном з встановленими ренальними ефектами привернула нашу увагу з точки зору пошуку можливого впливу пірацетаму на нирки та

(19) UA (11) 44394 (13) U

потенціювання ефекту в комбінації із тіотриазоліном.

Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом призначення лікарських препаратів із діуретичним ефектом (Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища пік., 2001. - 598с.). Недоліки прототипу: не враховується вплив на усі ланки патогенезу виникнення гострої ниркової недостатності (сулемова нефропатія), важке дозування у першопочаткових стадіях тощо.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб корекції гострої ниркової недостатності (сулемова нефропатія) в експерименті шляхом призначення лікарського препарату тіоцетам для забезпечення адекватної корекції іонорегулюючої та екскреторної функції нирок та впливу на усі ланки патогенезу.

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі корекції гострої ниркової недостатності (сулемова нефропатія) в експерименті шляхом призначення засіб призначають тіоцетам, згідно до корисної моделі, призначають комплексний лікарський препарат тіоцетам у стандартному дозуванні.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є призначення діуретичного засобу для корекції гострої ниркової недостатності. Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що як діуретичний засіб призначають тіоцетам, який має комплексний вплив на усі ланки патогенезу.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Для корекції гострої ниркової недостатності (сулемова нефропатія) в експерименті лабораторним тваринам вводять тіоцетам у дозі 250мг/кг протягом 3-х діб після введення сулеми.

Теоретичне підґрунтя для застосування способу.

Експеримент проведено на 18 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,20кг які знаходились в умовах віварію із сталим підтриманням температури, вологості та освітлення. Тварини були розділені по 6 осіб в 3 дослідні групи. До першої групи відносили інтактних щурів. Тваринам другої та третьої групи вводили сулему із розрахунку 0,5мл 0,1% розчину на 100г маси тіла тварин з метою моделювання гострої ниркової недостатності [6] Для оцінки впливу тіоцетаму, тваринам третьої групи вводили тіоцетам у дозі 250мг/кг протягом 3-х діб після введення сулеми. Функції нирок вивчали на тлі змодельованої гіпергідратації організму (ентеральне водне навантаження в об'ємі 5% від маси тіла). Випиту рідину та виділену сечу контролювали в спеціальних обмінних клітках. Показники оцінювали за 2-х годинним інтервалом.

У цілому слід відмітити, що тіоцетам впливає позитивно на пошкоджені внаслідок гострої ниркової недостатності функції нирок при оцінці після водного навантаження.

При оцінці екскреторної функції нирок визначено, що при призначенні тіоцетаму на тлі гострої ниркової недостатності в експерименті (3 серія)

відбувається вірогідне підвищення діурезу у 2,1 рази до $2,12 \pm 0,48$ мл/2 години ($p < 0,001$). На цьому фоні відбувається підвищення зниженої за рахунок сулемової нефропатії клубочкової фільтрації у 3 рази ($p < 0,001$) та на 10% підвищення канальцевої реабсорбції, яка також попередньо була зниженою (вірогідність різниці із групою контролю $p < 0,001$). Концентрація креатиніну плазми крові та креатиніну сечі за дії тіоцетаму вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась відповідно у 1,7 та 1,2 рази порівняно із групою контролю. При цьому екскреція креатиніну підвищувалась до $1,95 \pm 0,51$ мкмоль/год (тобто у 1,8 разів). Концентрація білку сечі знижувалась за дії тіоцетаму в 1,8 разів ($p < 0,001$). У цілому вплив тіоцетаму на екскреторну функцію нирок при експериментальній сулемовій нефропатії можна розцінити як позитивний.

При оцінці впливу тіоцетаму на іонорегулювальну функцію нирок встановлено, що в основній групі експериментальних тварин тіоцетам призводить до зниження в 1,7 разів як концентрації натрію в сечі ($p < 0,001$), так і калію в сечі ($p < 0,05$). При цьому вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась екскреція калію із сечею в 1,4 рази порівняно із групою контролю, а зміни екскреції натрію були невірогідними. Також невірогідним був вплив тіоцетаму за умов сулемової нефропатії на натрій/калієвий коефіцієнт. Іонорегулювальна функція нирок за профілактичного призначення тіоцетаму також змінювалась. Так, концентрація іонів натрію в сечі зменшувалась в 1,9 рази ($p < 0,001$), але зміни екскреції натрію були невірогідними. Концентрація іонів калію в сечі змінювалась більш значно - зменшувалась у 2,7 рази ($p < 0,001$), а екскреція іонів калію з сечею зменшувалась у 2,9 рази ($p < 0,001$). Натрій/калієвий коефіцієнт вірогідно збільшувався у 1,6 рази ($p < 0,05$).

Кислотовидільна функція нирок за дії тіоцетаму при експериментальній гострій нирковій недостатності зазнала більш значних змін. рН сечі знизилась незначно, до рівня $6,68 \pm 0,38$ при $p < 0,05$. Визначали підвищення екскреції аміаку у 1,6 рази ($p < 0,05$) та підвищення екскреції іонів водню у 2 рази ($p < 0,05$). Екскреція титрованих кислот була змінена невірогідно, а кліренс іонів водню зменшився незначно: з рівня $0,85 \pm 0,01$ до рівня $0,82 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). При стандартизації вказаних показників на 100мл клубочкового фільтрату визначено, що при застосуванні тіоцетаму повністю компенсується порушена кислотовидільна функція нирок: знижуються підвищені за умов сулемової нефропатії екскреція титрованих кислот за 2 години на 100мл клубочкового фільтрату у 2 рази (до $59,55 \pm 23,01$ мкмоль, $p < 0,001$), екскреція аміаку за 2 години на 100мл клубочкового фільтрату у 1,9 рази (до $74,55 \pm 33,52$ мкмоль, $p < 0,05$) та екскреція іонів водню на у 1,5 рази (до $1,65 \pm 0,32$ нмоль, $p < 0,001$). За профілактичного призначення тіоцетаму (4 серія тварин) зміни кислотовидільної функції також спостерігались, але більшість їх було невірогідними. Так, було визначено тільки підвищення в 1,7 рази екскреції іонів водню ($p < 0,001$) та вірогідно змінювались 2 стандартизовані показники - екскреція титрованих кислот на 100мл клубочкового фільтрату (зменшення в 1,5 рази, $p < 0,05$)

та екскреція аміаку на 100мл КФ (зменшення в 1,4 рази, $p < 0,05$).

Технічний результат: використання тіоцетаму як засобу корекції гострої ниркової недостатності

«сулемова нефропатія» має переважний вплив на іонорегулювальну та екскреторну функції нирок та дозволяє компенсувати в експерименті порушені ланки патогенезу гострої ниркової недостатності.