



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15770 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ЯК ДЕТОКСИКАНТУ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

1

2

(21) u200600536

(22) 20.01.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Гордієнко Віктор Веніамінович, Косуба Раїса  
Борисівна(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ(57) Застосування тіотриазоліну як детоксиканту  
при інтоксикації солями важких металів.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології та клінічної фармакології та може бути використана при лікуванні інтоксикації солями важких металів.

Відомо, що при інтоксикації солями важких металів значно уражуються нирки [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., и др. Микроэлементозы человека - М.: Медицина, 1991. - 246с.]

Експериментальні дослідження, проведені нами, показали наявність деяких особливостей функціональної діяльності нирок щурів різного віку, а також відмінність їх реакції на екзогенні чинники. Аналіз показників екскреторної функції нирок за умов модельованого водного навантаження свідчить, що основні показники функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації, діурез, екскреція креатиніну, його концентрація в плазмі крові, відносна реабсорбція води) суттєво не різняться у контрольних тварин обох досліджуваних нами вікових груп. Однак концентрація іонів калію, їх екскреція у статевонезрілих тварин значно вищі, ніж у статевозрілих, в яких калійурез втричі менший.

За дії токсиканта спостерігали в однаковій мірі зростання діурезу (в 1,6 разів). Одночасне з кадмієм надходження в організм статевонезрілих тварин тіотриазоліну стримувало кадмієву поліурію, діурез не відрізнявся від показника контрольних тварин. У статевозрілих щурів сечовиділення не зменшувалося, а продовжувало зростати і було в 1,8 рази вищим контролю, що майже вдвічі більше за аналогічних умов у статевонезрілих тварин.

За кадмієвої інтоксикації калійурез у молодих тварин зростає у 1,2 разів, а у статевозрілих - у 2,8 разів. Під впливом тіотриазоліну екскреція іонів

калію у статевонезрілих зменшилася в 2,3 разів проти дії кадмію і була майже вдвічі меншою показника контрольних тварин. Кадмієвий калійурез у статевозрілих за аналогічних умов суттєво не змінювався, залишаючись значно вищим контрольних показників.

Швидкість клубочкової фільтрації під впливом тіотриазоліну на тлі кадмієвої інтоксикації у статевозрілих тварин зростала в 1,4 разів, у статевонезрілих - суттєвих змін не спостерігалось.

За дії кадмію хлориду у щурів в однаковій мірі (в 1,6 разів) зростала концентрація креатиніну в плазмі крові. У статевозрілих тварин підвищення діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом тіотриазоліну сприяло зниженню креатиніну в плазмі крові на 37%, у статевонезрілих - на 32%, що свідчить про антитоксичний ефект препарату. Знижена за дії кадмію концентраційна здатність нирок відновлювалася у статевонезрілих тварин, у дорослих - залишалася дещо нижчою контрольних показників.

Нефротоксична дія кадмію позначилася і на функції канальцевого епітелію нефрона, про що свідчить значне збільшення екскреції білка з сечею. Після двотижневої затравки малими дозами металу у статевонезрілих тварин концентрація білка в сечі зросла в 15 разів, його екскреція в 26 разів. У контрольних статевозрілих тварин базальна екскреція білка була вдвічі вищою, ніж у молодих, у них за дії кадмію спостерігали менш виразне зростання протеїнурії - концентрація білка в сечі збільшилася в 5,7 разів, екскреція - в 8 разів. Стандартизована до 100мкл клубочкового фільтрату екскреція білка у статевозрілих тварин зросла

(13) U

(11) 15770

(19) UA

в 12,5 разів, у статевонезрілих у 30 разів.

Тіотриазолін, який вводили тваринам різного віку в однаковій дозі (100,0 мг/кг), зменшував кадмієву протеїнурію і доводив рівні показників концентрації і екскреції білка до величин контрольних тварин.

Пошкодження кадмієм ниркових каналців позначилося і на трансмембранному транспорті іонів натрію. Водночас спостерігали збільшення концентрації цього іону в сечі і зростання його екскреції. Після затравки малими дозами кадмію хлориду екскреція іонів натрію в обох серіях зростала однаковою мірою.

Запобіжне введення тіотриазоліну нормалізувало показники проксимального транспорту іонів натрію. У статевонезрілих тварин тіотриазолін зменшував дистальний транспорт іонів натрію до показників контрольних тварин. Подальша активація тіотриазоліном у статевозрілих тварин транспорту іонів натрію в дистальному відділі нефрона сприяла зменшенню втрат цього іону і запобігала кадмієвій гіпонатріємії.

Відоме застосування тіотриазоліну як гепато- та кардіопротектора [Інструкція до лікарського застосування препарату, затверджена наказом МОЗ України від 07.04.2005 року, №156]. Показами для застосування тіотриазоліну є хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, порушення серцевого ритму.

Близьким до корисної моделі, є застосування тіотриазоліну для лікування набрякового синдрому [деклараційний патент на винахід № 62843 А, опубл. 15.12.2003, бюл. №12]. Згідно до цього патенту, тіотриазолін застосовується як засіб з помірною діуретичною, переважно салуретичною, дією та верошпірон (спіронолактон) як калійзберігаючий діуретик у стандартному дозуванні.

Нами пропонується рішення, яке значно розширює сферу застосування тіотриазоліну.

В основу корисної моделі поставлене завдання розширення галузі застосування тіотриазоліну як детоксиканту при інтоксикації солями важких металів.

Поставлене завдання вирішується тим, що тіотриазолін застосовують як детоксикант при інтоксикації солями важких металів.

Теоретичне підґрунтя для застосування способу. Синтез тіотриазоліну здійснено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету в 1982 р. під керівництвом академіка АН України, професора І.А. Мазура, розробку його лікарських форм проведено у Державному науковому центрі лікарських засобів (м. Харків). Державним Фармакологічним центром МОЗ України в січні 1994 р. препарат дозволено до застосування в лікувальній практиці. Тіотриазолін увійшов до реєстру лікарських засобів України і віднесений до списку життєво необхідних препаратів.

Тіотриазолін - білий кристалічний порошок, легко розчинний в воді, важко - в спирті, практично нерозчинний в ацетоні, хлороформі і гексані. Хімічна назва: морфолінієва сіль 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти.

Р експерименті та клініці доведена гепатопротекторна дія тіотриазоліну і рекомендовано його застосування при гострих і хронічних гепатитах, цирозі печінки, лікуванні хворих з механічною жовтяницею різної етіології. При цьому препарат виявляє антиоксидантну дію, активує білковий синтез, інгібує процеси запалення і цитолізу в гепатоцитах. Відновлюється жовчосекреторна, холато- та холестеринсинтетична функції печінки, покращується глікогенутворювальна, поглинально-новидільна та знешкоджувальна функції печінки [С.М. Дроговоз, С.І. Сальникова, 1995; І.М. Шевчук, 1998; Є.М. Стародуб і співавт., 2002].

Тіотриазолін як препарат метаболічної терапії має кардіопротекторну та кардіотонічну активність. Знижує чутливість м'яза серця до адренергічних, кардіостимулювальних впливів катехоламінів та перешкоджає прогресивному зниженню скорочувальної спроможності серця, розвитку порушень ритму, нормалізує процеси реполяризації міокарда, обмежує осередок некрозу та ін. Препарат сповільнює згортання крові, посилює фібриноліз. Має цитопротекторні властивості. Покращує процеси метаболізму в міокарді, стабілізує цитоплазматичну мембрану кардіоміоцитів [Візір А.Д., Григор'єва З.С., Поливода С.В., 1994; Сиволап В.Д., Сиволап В.В., 2002].

Тіотриазолін може бути донатором сульфгідрильних груп, що, очевидно і надає йому антиоксидантних властивостей. При цьому стабілізується NO радикал за рахунок утворення стійких комплексів з SH- сполуками і формуються мононітритозо- і динітритозильні комплекси.

Препарат регулює процеси енергетичного обміну. Має гіполіпідемічну дію, знижує вміст загального холестерину.

Препарату властива деяка анаболітична, імуномодулювальна, протівовиразкова, радіозахисна дії. Також наявна протівовирусна активність.

Застосовування тіотриазоліну прискорює загоєння ран, стимулює репаративний остеосинтез.

У хворих на хронічний піелонефрит під впливом тіотриазоліну підвищується добовий діурез та екскреція нирками іонів натрію, зростає калійурез, показники клубочкової фільтрації.

У хворих з гіпертензивною формою хронічного піелонефриту, окрім нормалізації змінених параметрів гемодинаміки, тіотриазолін зменшує концентрацію іонів натрію в сироватці крові завдяки зростанню натрійурезу, збільшенню об'єму денного і нічного діурезу. Властиве покращення ниркового кровообігу і уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів у даної категорії хворих.

Аналізуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що тіотриазолін - препарат з політропною, метаболічною дією на організм, має широке застосування в клінічній практиці, однак наукове обґрунтування його використання при інтоксикаціях солями важких металів не було вивчено.

Використання способу, що заявляється, підтверджується наступними експериментальними даними. Нефропротекторну дію тіотриазоліну досліджували при кадмієвій інтоксикації, яку викликали щоденним введенням усередину низьких доз кадмію хлориду (0,03 мг/кг) впродовж 14 днів. Нефротоксичні ефекти хлориду кадмію проявляються порушенням екскреторної, іонорегулювальної

та кислотовидільної функції нирок, що супроводжується падінням швидкості клубочкової фільтрації, значними втратами іонів натрію, виразною протеїнурією, збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Пошкоджуючі ефекти, в першу чергу, стосуються проксимальних канальців нефрону і реалізуються на фоні активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Одночасне з кадмієм профілактичне введення тіотриазоліну (100мг/кг) в 2,5 разів зменшує концентрацію іонів натрію в сечі, сприяє підвищенню проксимальної та дистальної реабсорбції цього іону, у 3 рази зменшує кліренс іонів натрію. Більш як у 2 рази зменшуються втрати організмом іонів натрію, зникає кадмієва гіпонатріємія. У 2,4 разів зменшується натрій-калієвий коефіцієнт. Значно зростає швидкість клубочкової фільтрації. Фільтраційний заряд іонів натрію збільшується в 1,5 рази. Зменшується концентрація креатиніну в плазмі крові. Тіотриазолін запобігає кадмієвій протеїнурії. Істотно не змінюючи підвищений при інтоксикації ацидоз - та амоніогенез, тіотриазолін завдяки виразному (в 2,6 разів;  $p < 0,05$ ) зменшенню екскреції іонів водню сприяє нормалізації рН сечі.

З огляду на механізми порушення екскреторної функції нирок при різних видах патології особ-

ливого значення набувають дані про вплив тіотриазоліну на механізми клубочкові - канальцевого, канальцево-канальцевого балансів та клубочково-гломерулярного зворотного зв'язку. Посилення при застосуванні тіотриазоліну кореляційних залежностей, які характеризують клубочково-канальцевий баланс є позитивним, оскільки енергоспоживання при цьому стає більш економним і дозволяє стабілізувати гомеостатичні параметри водно-сольового обміну за умов енергодефіциту. За умов патології нирок, коли транспорт іонів натрію в проксимальних канальцях знижується, тіотриазолін сприяє активації механізмів дистальної реабсорбції цього електроліту, що значно збільшує компенсаторні резерви пошкодженої нирки і запобігає гіпонатріємії.

Таким чином, попередження тіотриазоліном деструкції клітинних мембран нефрону, нормалізація функції нирок при їх патології свідчить про наявність у препарату нефропротекторної дії, яка може бути використана при токсичних ураженнях нирок і порушеннях їх діяльності.

Технічний результат: використання тіотриазоліну має виражену детоксикаційну дію на прикладі кадмієвої інтоксикації та дозволить розширити сферу застосування препарату.