



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **15772** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС****ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

1

2

(21) u200600538

(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) Спосіб лікування інтоксикації солями важких
металів шляхом призначення комплексного ліку-
вання із застосуванням детоксикантів, який **відрі-**
зняється тим, що як детоксикант призначають
тіотриазолін у стандартному дозуванні.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології та токсикології та може бути використана при лікуванні кадмієвої інтоксикації.

Значне забруднення навколишнього середовища в Україні солями важких металів негативно позначається на здоров'ї населення. Особливо чутливим до токсикантів є молодий організм. Найбільш уразливим органом-мішенню для багатьох важких металів є нирки, що обумовлено їх морфофункціональними властивостями. Незважаючи на численні експериментальні, клінічні, епідеміологічні дослідження, актуальною проблемою сучасної токсикології залишається пошук ефективних засобів лікування та профілактики інтоксикації солями важких металів. Речовини-протектори з антиоксидантною дією здані і захистити мембрани клітин, покращити функцію мітохондрій і сприяти зменшенню ендогенної токсемії, зумовленої токсичним впливом сполук важких металів. Останнім часом набув широкого застосування в різних галузях медицини оригінальний вітчизняний лікарський засіб - тіотриазолін.

Відомі способи лікування інтоксикацій солями важких металів мають комплексне спрямування з обов'язковим призначенням детоксикантів.

Найближчим до корисної моделі є спосіб лікування інтоксикацій солями важких металів шляхом призначення комплексного лікування із включенням детоксикантів. В якості детоксикантів традиційно використовують донатори SH-груп (унітіол та комплекси (кальцій-двонатрієва сіль ЕДТА, пентацин, купреніл, дефероксамін). [Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища шк., 2001. - 598 с].

Недоліки прототипу: вартість лікування, оскільки специфічні детоксиканти, як правило, дорого

кошують. Крім того, перераховані лікарські засоби мають ряд побічних ефектів, зокрема, сприяють виведенню з організму деяких есенціальних мікроелементів, порушують електролітну рівновагу, можуть ушкоджувати нирки, викликати зміни крові, розлади травлення тощо.

Нами пропонується спосіб, який усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалити спосіб лікування інтоксикації важкими металами шляхом використання у якості детоксиканта лікарського препарату тіотриазоліну для оптимізації лікування та його здешевлення.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування інтоксикації солями важких металів, шляхом призначення комплексного лікування із включенням детоксикантів, згідно до корисної моделі, в якості детоксиканта призначають тіотриазолін у стандартному дозуванні.

Спільними ознаками способу-прототипу та рішення, що заявляється, є призначення комплексного лікування із застосуванням детоксикантів. Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що в якості детоксиканту призначають тіотриазолін.

Теоретичне підґрунтя для застосування способу. Синтез тіотриазоліну здійснено на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету в 1982 році 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 році препарат дозволено до застосування в лікарській практиці. Тіотриазолін увійшов до реєстру лікарських засобів України і

(19) **UA** (11) **15772** (13) **U**

віднесений до списку життєвонеобхідних препаратів.

Тіотриазолін - білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, важко - в спирті, практично нерозчинний у ацетоні, хлороформі і гексані.

Хімічна назва: морфолінієва сіль 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти.

Лікарські форми тіотриазоліну. Тіотриазолін випускають в таблетках по 0,1г препарату, ампулах по 2мл 1% та 2,5% розчину для ін'єкцій, у вигляді 2% мазі, в очних краплях - 1% розчин, супозиторіях по 0,2гр препарату.

В 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 глікогепутворювальна, поглинально-виліплина та знешкоджувальна функції печінки [С.М. Дроздов, С.І. Сальникова, 1995; І.М. Шевчук, 1998; С.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. зменшує ділянку ішемії міокарда, покращує реологічні властивості крові та периферичний кровообіг. Препарат сповільнює згортання крові, посилює фібриноліз. Завдяки антиоксидантним та антигіпоксантичним властивостям діє цитопротекторно. Покращує процеси метаболізму в міокарді, активує антиоксидантну систему ферментів, гальмує процеси нероксидації в ішемізованих ділянках міокарда, стабілізує цитоплазматичну мембрану кардіоміоцитів [А.Д. Візір, З.С. Григор'єва, С.В. Поливода, 1994; В.Д. Сиволап, В.В. Сиволап, 2002].

На артеріальний тиск впливає тонізуюче, знижений тиск підвищує до нормальних величин.

Тіотриазолін може бути донатором сульфгідрильних груп, що, очевидно, і є визначальним у вияві ним антиоксидантного ефекту. При цьому стабілізується NO радикал за рахунок утворення стійких комплексів з SH-сполуками і формуються мононітрозо- і динітрозилні комплекси.

Препарат регулює процеси енергетичного обміну, підвищує активність аденілатциклази, знижує швидкість витрат АТФ, що запобігає швидкому виснаженню енергетичних депо клітин.

Має гіполіпідемічну дію, знижує вміст загального холестерину.

Препарату властива деяка анаболічна, імуномодулювальна, противираzkова, протишокова, радіозахисна дія. Противірусна активність розкриває перспективи його профілактичного застосування в період епідемії вірусного гепатиту і грипу.

Застосування тіотриазоліну прискорює загоєння ран, стимулює репаративний остеосинтез. Досить ефективним є застосування 2% мазі тіот-

риазоліну у стоматологічній практиці для лікування запальних захворювань пародонту - гінгівітів, пародонтитів та ін.

Є поодинокі дані клінічних спостережень щодо впливу тіотриазоліну на нирки і показники водно-сольового обміну. Так, у хворих на хронічний пієлонефрит під впливом тіотриазоліну підвищується добовий діурез та екскреція нирками іонів натрію, зростає калійурез, показники клубочкової фільтрації. Клініцисти вважають, що препарат в таких випадках можна застосовувати для функціональної пасивної гімнастики нирок, так як-підсилення діурезу при хронічному пієлонефриті сприяє вимиванню з інтерстеційної тканини в просвіт каналців слизу та елементів гнійною запалення [С.Л. Василенко, В.И. Бачурин, 1995]. У комплексній терапії хворих на гострий калькульозний пієлонефрит тіотриазолін забезпечує позитивну динаміку перебігу захворювання та прискорює відновлення показників гомеостазу (зниження рівня креатеніну, сечовини, іонів натрію та калію в плазмі крові). У хворих, крім того, покращується стан гепатобілярної системи. Застосування тіотриазоліну у вагітних при пієлонефриті сприяє зниженню рівня креатиніну і сечовини крові, покращує якість життя.

У хворих з гіпертензивною формою хронічного пієлонефриту, окрім нормалізації змінених параметрів гемодинаміки, тіотриазолін зменшує концентрацію іонів натрію в сироватці крові завдяки зростанню натрійурезу, збільшенню об'єму денного і нічного діурезу. Одним із механізмів, які зумовлюють протизапальну і, можливо, бактеріостатичну дію тіотриазоліну у даної категорії хворих, є покращання ниркового кровообігу і уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів. Тіотриазолін посилює детоксикуючу функцію нирок, збільшує кліренс ендогенних токсинів.

Аналізуючи вищенаведене, можна зробити висновки, 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 вивчення.

Використання способу, що заявляється, підтверджується наступними експериментальними даними. Було проведено дослідження на 21 нелінійному білому щурі. Нефропротекторну дію тіотриазоліну досліджували при кадмієвій інтоксикації, яку викликали щоденним введенням усередину низьких доз кадмію хлориду (0,03мг/кг) впродовж 14 днів. Нефротоксичні ефекти хлориду кадмію проявляються порушенням екскреторної іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, що супроводжується падінням швидкості клубочкової фільтрації, значними втратами іонів натрію, виразною протіїурією, збільшенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Пошкоджуючі ефекти впершу чергу стосуються проксимальних каналів в нефроні і реалізуються на фоні активації ренін-ангіотензин-альдостероїної системи.

Одночасне з кадмієм профілактичне введення тіотриазоліну (100мг/кг) в 2,5 рази 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 рази 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 ацидо- та амоніогенез, тіотриазолін завдяки виразному (2,6 рази) зменшенню екскреції іонів водню сприяє нормалізації рН-сечі.

З огляду на механізми порушення екскреторної функції нирок при різних видах патології особливого значення набувають дані про вплив тіотриазоліну на механізми клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансів та тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку. Посилення при застосуванні тіотриазоліну кореляційних залежностей, які характеризують клубочково-канальцевий баланс є позитивним, оскільки енер-

госпоживання при цьому стає більш економним і дозволяє стабілізувати гомеостатичні параметри - водно-сольового обміну за умов енергодифіциту. За умов патології нирок, коли транспорт іонів натрію проксимальних канальцях знижується, тіотриазолін сприяє активації механізмів дистальної реабсорбції цього електроліту, то 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 нашого способу, що базується на проведених дослідженнях, дозволить оптимізувати лікування інтоксикації солями важких металів та здешевити спосіб.