



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **49765** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ІЗОФЛАВОНОЇДІВ СОЇ "ЕКСО" ЯК ЗАСОБУ ПРОФІЛАКТИКИ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

1

2

(21) u200911829

(22) 19.11.2009

(24) 11.05.2010

(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) ВОЛОЩУК НАТАЛІЯ ІВАНІВНА, ПЕНТЮК
ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСІЙОВИЧ, СТЕПАНЮК ГЕОР-

ГІЙ ІВАНОВИЧ, ЛЕВІЦЬКИЙ АНАТОЛІЙ ПАВЛО-
ВИЧ

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Застосування препарату ізофлавоноїдів сої
"ЕКСО" як засобу профілактики нефротоксичності
нестероїдних протизапальних препаратів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології і стосується пошуку препаратів, які здатні виявляти захисну дію щодо нирок за умов використання нестероїдної протизапальної засобів (НПЗЗ).

Питання безпеки фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами в останній час є вирішальним при виборі лікарського засобу з цієї групи, оскільки частота розвитку побічних реакцій при використанні НПЗЗ сягає від 23 до 63%. В спектрі побічних ефектів сучасних НПЗЗ досить важливим є їх нефротоксичний потенціал. Пошкоджуюча дія на нирки (так звана НПЗЗ-нефропатія) може проявлятися гемодинамічно індукованою гострою нирковою недостатністю, інтестиціальним нефритом, васкулітом, гломерулонефритом, гіперкаліємією, затримкою натрію та води [Пентюк А.А., Пентюк Н.А., Хаврель А.І. и др. Нефротоксичність нестероїдних протизапальних препаратів: сучасне состояние проблемы. // Сучасні проблеми токсикології. - 2002. - №3. - с. 65-71; Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? // Укр. мед. часопис. 2003. - №1. - с. 79-89]. Поява селективних та специфічних інгібіторів ЦОГ-2 сприяла деякому зменшенню гастроентеротоксичності, однак це не вирішило проблему безпеки фармакотерапії НПЗЗ, особливо їх нефро- та кардіотоксичності, що було показано як в експерименті, так і в умовах клініки [Harris R.C., Breyer M.D. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - Vol. 1. - N2. - P. 236-245; Junot S., Troncy E., Keroack S., Gauvin D., et al. Renal effect of meloxicam versus ketoprofen in anaesthetized pseudo-normovolaemic piglets. // Can J. Physiol. Pharmacol. - 2008. - Vol.

86. - N1-2. - P. 55-63; Suleyman H., Demircan B., Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacological Reports. - 2007. - N59. - P. 247-258; Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials // JAMA. - 2006. - Vol. 296. - N13. - P. 1619-1632].

Головним недоліком існуючих методів профілактики та лікування ушкоджень нирок НПЗЗ є практично повна відсутність ефективних засобів, які можуть зменшити пошкоджуючу дію цих препаратів на роботу видільних органів. На сьогоднішній день з метою зменшення ризику виникнення нефротоксичності, лікарю рекомендується лише ретельно враховувати фактори ризику, не призначати потенційно небезпечні препарати без очевидної потреби, якщо ж призначення неможливо уникнути, то лікування проводити якомога менш тривалий час. Лікувальна тактика в разі виникнення нефротоксичності в більшості випадків полягає у припиненні введення лікарського засобу, підтримання об'єму циркулюючої крові та в частині випадків, коли відміни препаратів виявляється недостатньою, проведення гемодіалізу [Guo X., Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. // Cleve Clin. J. Med. - 2002. - Vol. 69. - №4. - P. 289-312; Choudhury D., Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. // Nat. Clin. Pract. Nephrol. - 2006. - Vol. 2. - №2. - P. 80-91; Perazella M.A. Drug-induced nephropathy: an update. // Expert. Opin. Drug. Saf. - 2005. - Vol. 4. - №4. - P. 689-706; Yarlagadda S.G., Perazella M.A. Drug-induced crystal nephropathy: an update. // Expert. Opin. Drug. Saf. - 2008. - Vol. 7. - №2. - P. 147-158].

(13) **U**

(11) **49765**

(19) **UA**

Препарат «ЕКСО» містить глікозиди ізофлавонів (геністеїн, дайдзєїн), макроелементи (кальцій, фосфор, магній, калій, натрій, сірку), мікроелементи (залізо, мідь, цинк, марганець), вітаміни (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆), білки, жири, цукор. Головним діючим компонентом цього препарату є геністеїн - ізофлавоноїд з естрогеноподібною дією [Левицький А.П., Макаренко О.А., Сукманський О.І. Фитоестрогени. - Одеса, 2002. - 95с.]. В раніше проведених нами дослідженнях було показано, що естрогени виступають як нефропротективні чинники, що посилюють фармакологічний ефект НПЗЗ та зменшують ступінь вираженості побічних реакцій останніх [Волощук Н.І. Вплив естрогенів на нефротоксичність диклофенаку натрію у щурів // Ліки України. - 2009. - №1. - с. 35-38]. Проведені дослідження показали, що ізофлавоїди «ЕКСО» здатні позитивно впливати на різні метаболічні процеси, нормалізувати оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, тим самим покращувати функціонування різних клітинних структур за рахунок цитопротекції [Левицький А.П., Макаренко О.А., Богатов В.В., і др. Выделение и биологические свойства соевых изофлавонов // Хранение и переработка сельхозсырья. - Москва. - 2001. - №9. - с. 38-41; Santangelo C, Vari R., Scazzocchio B., Di Benedetto R., Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation // Ann. 1st. Super Sanita. - 2007. - Vol. 43. - N4. - P. 394-405]. Сукупність вказаних фармакологічних властивостей «ЕКСО» може обумовлювати наявність у нього нефропротекторної дії.

В основу корисної моделі «Застосування препарату ізофлавоноїдів сої «ЕКСО» як засобу профілактики нефротоксичності нестероїдних протизапальних препаратів поставлено завдання шляхом застосування препарату «ЕКСО» в дозі 300мг/кг маси тіла внутрішньошлунково 1 раз на добу на протязі 14 днів перед введенням диклофенаку, німесулід та целекоксибу профілакувати ушкодження клубочкового та каналцевого апарату нирок за умов використання НПЗЗ.

Вказане завдання досягається шляхом застосування «ЕКСО» за новим призначенням, як засобу для профілактики НПЗЗ-нефропатій. Результати експериментальних та клінічних досліджень підтвердили наявність у препараті «ЕКСО» протизапальної, антиоксидантної, цитопротекторної, остеотропної, та помірної естрогеноподібної дії за відсутності ембріотоксичних та тератогенних властивостей. Препарат «ЕКСО» розроблений в Інституті стоматології АМН України, і виробляється НВО «Одеська біотехнологія».

Хід експерименту. Досліди виконані на 135 білих нелінійних щурах, які знаходились в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дієті, збалансованій по всіх необхідних нутрієнтах, та вільним доступом до води. В досліді використовуються тварини статевозрілого віку (3 місяці). В якості нестероїдних протизапальних засобів використовуються неселективний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2 диклофенак-натрію («Вольтарен», Novartis) 7 мг/кг, селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід («Німесіл», Menarini Group), 15мг/кг, та специфічний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб («Целебрекс»,

Pfizer), 20мг/кг. Всі препарати вводять внутрішньошлунково один раз на добу, диклофенак - 7 днів, німесулід та целекоксиб - 10 днів. Частина тварин обох статей протягом 14 днів до початку введення нестероїдних протизапальних препаратів та весь період введення останніх отримують препарат ЕКСО в ефективній терапевтичній дозі 300мг/кг внутрішньошлунково 1 раз на добу [Левицький А.П., Макаренко О.А., Сукманський О.І. Фитоестрогени. - Одеса, 2002. - 95с.]. Група щурів інтактного контролю отримує еквівалентну кількість розчинника.

Для оцінки функціонального стану нирок визначають активність гама-глутамілтрансферази (ГГТФ) в сечі, рівень білку та креатиніну в сечі та креатиніну в сироватці крові уніфікованими методами, а також розраховують показник клубочкової фільтрації [Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник // Под ред. проф. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368с.]. Статистичну обробку результатів проводять в Microsoft Excel за допомогою стандартних статистичних програм, з використанням t-критерію Ст'юдента, вірогідними вважають зміни при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження впливу препарату «ЕКСО» на нефротоксичність диклофенаку, німесулід та целекоксибу представлені в таблиці. Виявилось, що 14-денне профілактичне (перед НПЗЗ) введення препарату «ЕКСО» позитивно впливає на показники гломерулярного і тубулярного апарату видільних органів у тварин, суттєво зменшує ушкодження, які були викликані всіма НПЗЗ. Так, диклофенак, німесулід та целекоксиб викликає підвищення протеїнурії, відповідно, в 3,1, 2,2 та 1,9 рази в порівнянні з інтактними щурами. Натомість у тварин, які попередньо отримували «ЕКСО», це зростання є вірогідно меншим, і становить лише 1,8, 1,3 та 1,3 рази, відповідно, відносно інтактного контролю. На фоні прийому препарату, підвищення рівня ГГТФ в сечі становить 1,4 рази, що є меншим, ніж у тварин, які не отримували «ЕКСО», а зменшення клубочкової фільтрації та підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, яке викликає диклофенак натрію в цій групі тварин, становить, відповідно 33,3 та 6,89% в порівнянні з 33,3 та 29,1% у тварин без корекції.

Аналогічна тенденція зареєстрована і щодо нефротоксичної дії селективних інгібіторів ЦОГ-2. Так, якщо під впливом німесулід та целекоксибу рівень ГГТФ зростає в 2,6 та 2,1 рази в порівнянні з інтактними тваринами, то на тлі дії «ЕКСО» це зростання становить лише 1,6 та 1,4 рази, відповідно ($P < 0,05$). Водночас слід відмітити, що особливо виразний протективний вплив препарат ЕКСО виявляє і щодо фільтраційної здатності нирок, оскільки концентрація креатиніну в сироватці крові клубочкова фільтрація в групі тварин, які отримують «ЕКСО» практично не відрізняється від аналогічних у тварин групи інтактного контролю, в той час як у щурів без корекції німесулід та целекоксиб підвищують рівень креатиніну на 21,06 та 16,24%, і знижують показник клубочкової фільтрації на 24,13 та 34,5% відповідно.

Таким чином, отримані дані вказують на наявність у препараті з антиоксидантною і естрогено-

подібною дією «ЕКСО», який містить ізофлавоноїди сої, виразної ренопротекторної дії за умов нефроксичності нестероїдних протизапальних препаратів, оскільки 14-денне внутрішньошлункове профілактичне його введення на тлі НПЗП, змен-

шує протеїнурію та ензимурію, викликані диклофенаком, німесулідом та целекоксибом, покращує клубочкову фільтрацію та зменшує вміст продуктів азотистого обміну в сироватці крові.

Таблиця

Вплив препарату ЕКСО на динаміку функціонального стану нирок у самців та самок щурів за умов дії диклофенаку-натрію, німесуліду та целекоксибу (M±m, n=10-15)

Показники	Інтактні n=10	Після введення НПЗП n=15	НПЗП + "ЕКСО" n=15
Диклофенак натрію (7мг/кг)			
Білок сечі, мг/8год	4,58±0,26	14,55±1,01* 3,2 рази	8,32±1,05*# 1,8 рази
ГГТФ-аза сечі, нмоль/хв/мл	0,95±0,09	3,61±0,33* 3,8 рази	2,56±0,25*# 2,7 рази
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	61,25±3,09	79,1±3,81* +29,1%	67,95±3,27# +10,9%
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,87±0,03	0,58±0,036* -33,3%	0,81±0,033# -6,9%
Німесулід (15мг/кг)			
Білок сечі, мг/8 год	4,98±0,41	10,7±0,84* 2,2 рази	6,36±0,44*# 1,3 рази
ГГТФ-аза сечі, нмоль/хв/мл	1,00±0,05	2,62±0,25* 2,6 рази	1,55±0,08*# 1,6 рази
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	61,25±3,09	74,15±3,40* +21,1%	63,55±2,77# +3,8%
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,87±0,032	0,66±0,030* -24,1%	0,85±0,034# -2,3%
Целекоксиб (20мг/кг)			
Білок сечі, мг/8год	4,74±0,35	9,15±0,66* 1,9 рази	6,0±0,35*# 1,3 рази
ГГТФ-аза сечі, нмоль/хв/мл	1,04±0,06	2,13±0,15* 2,1 рази	1,48±0,09*# 1,4 рази
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	61,25±3,09	71,2±2,65* +16,2%	62,7±2,17# +2,4%
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,87±0,032	0,57±0,032* -34,5%	0,86±0,033# -1,1%

Примітка 1. Знаком * позначені вірогідні відмінності щодо інтактних тварин.

2. Знаком # позначені вірогідні відмінності щодо групи тварин, які отримували НПЗП без корекції.

3. Відсоток в дужках означає динаміку показника відносно інтактного контролю.