



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53804** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/41
A61K 31/67
G09B 23/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПАРАЦЕТАМОЛУ

1

2

(21) u201000742

(22) 26.01.2010

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) ПОСОХОВА КАТЕРИНА АНДРІЇВНА, ВОЛЬСЬКА АЛІНА СТАНІСЛАВІВНА, ОЛЕЩУК ОЛЕКСАНДРА МИХАЙЛІВНА, ДЕМЧУК ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

(57) Спосіб попередження гепатотоксичної дії парацетамолу, що включає застосування сірковмісних препаратів антиоксидної дії, який **відрізняється** тим, що лабораторним тваринам із експериментальним токсичним ураженням печінки призначають тіотриазолін внутрішньом'язово з розрахунку 100мг/кг один раз на добу впродовж 2 днів, а про рівень ефективності способу роблять висновок за показниками активності антиоксидної системи.

Корисна модель стосується медицини, а саме експериментальної патології, і може бути використана для корекції антитоксичної функції печінки за умов гепатотоксичної дії лікарських засобів.

Відомий спосіб попередження гепатотоксичної дії парацетамолу, що включає застосування сірковмісних препаратів антиоксидної дії [1]. За відомим способом, токсичний ефект парацетамолу попереджують призначенням ацетилцистеїну.

Недоліком відомого способу є недостатня антитоксична ефективність, що впливає з невиправдано тривалого періоду між прийомом засобу і настанням його позитивного - антитоксичного ефекту.

В основу корисної моделі поставлено завдання вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом призначення медикаментозного засобу, спрямованого на пришвидшення фармакологічної - антитоксичної дії забезпечують підвищення рівня коригувального впливу на антитоксичну функцію печінки.

При розгляді технічного завдання було взято до уваги те, що як антидот при отруєнні парацетамолом зазвичай використовують попередник біосинтезу глутатіону N-ацетилцистеїн [1]. При цьому можливості використання засобу з профілактич-

ною метою є обмеженими внаслідок притаманної йому побічної дії, зокрема здатності провокувати виникнення алергічних реакцій. Це вимагає пошуку більш оптимальних способів на основі застосування засобів із покращеними властивостями, спроможними забезпечити необхідний антитоксичний ефект без ризику виникнення алергічних реакцій. Такими властивостями володіє препарат „Тіотриазолін” як похідне 1,2,4-триазолу. З врахуванням здатності останнього сприяти утворенню метаболітів шляхом формування глутатіонзалежної кон'югації, згадана сполука посилює антиоксидний потенціал в тканинах, що в свою чергу сприяє обмеженню токсичного ураження печінки парацетамолом.

Виходячи з наведених міркувань, у відомому способі попередження гепатотоксичної дії парацетамолу, що включає застосування сірковмісних препаратів антиоксидної дії, відповідно до корисної моделі лабораторним тваринам із експериментальним токсичним ураженням печінки призначають тіотриазолін внутрішньом'язово з розрахунку 100мг/кг один раз на добу впродовж 2 днів, а про рівень ефективності способу роблять висновок за показниками активності антиоксидної системи.

(19) **UA** (11) **53804** (13) **U**

Спосіб здійснюють наступним чином.

Лабораторній тварині - білому щуру моделюють токсичне ураження печінки, для чого внутрішньошлунково впродовж 2 днів вводять гепатотоксичний препарат, а саме парацетамол з розрахунку 1250мг/кг. Одночасно тварині вводять тіотриазолін внутрішньом'язово з розрахунку 100мг/кг один раз на добу впродовж двох днів. Результат детоксикації оцінюють за показниками активності печінкових ферментів, а саме аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ); показниками ліпопероксидації - гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), ТБК- активних продуктів (ТБП); антиоксидного захисту - активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ), відновленого глутатіону (ВГ).

Приклад 1.

Білому щуру-самцю масою 180г токсичне ураження печінки ініціювали введенням 225 мг парацетамолу один раз на добу впродовж 2 днів. Препарат вводили внутрішньошлунково на 2% крохмальному клейстері. Для попередження токсичної дії парацетамолу тварині вводили внутрішньом'язово 0,18% розчин тіотриазоліну один раз на добу впродовж 2 днів. На 3 день тварину декапітували під тіопенталовим наркозом, а матеріал - сироватку крові і тканину печінки досліджували методами біохімічного аналізу. Про ефективність

профілактики порушення антитоксичної функції печінки робили висновок за характером змін вказаних показників.

Приклад 2.

За запропонованим способом провели оцінку антитоксичної дії тіотриазоліну на печінку на 6 тваринах. Про досягнення необхідного рівня ефективності запропонованого способу робили висновок за результатами біохімічного аналізу (табл. 1, 2). До першої групи увійшли інтактні тварини, до 2 - тварини, з гострим «парацетамоловим» гепатитом (контрольна патологія), 3-тю групу склали тварини з гострим «парацетамоловим» гепатитом, корекцію якого проводили за способом-прототипом, а до 4-ї увійшли тварини з гострим «парацетамоловим» гепатитом, антитоксичну функцію печінки в яких коригували за запропонованим способом.

Із наведених у таблиці 1 даних видно, що гостре парацетамолове ураження печінки спричиняє порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. При застосуванні тіотриазоліну на тлі парацетамолового ураження печінки порівняно із ацетилцистеїном мало місце достовірне зниження показників перекисного окислення ліпідів: ГПЛ на 20%, ТБП на 29% у першому випадку проти 17% та 24% у другому випадку відповідно.

Таблиця 1

Показники антиоксидної системи у тварин при гострому токсичному «парацетамоловому» гепатиті за умов корекції тіотриазоліном ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Група тварин			
	1-ша (контрольна група)	2-га (парацетамол)	3-тя (парацетамол+ацетилцистеїн)	4-та (парацетамол+тіотриазолін)
СОД, ум.од./кг	3,32±0,164	1,98±0,097*	2,43±0,059**	2,53±0,069**,#
КАТ, мкат/кг	9,76±0,045	6,57±0,167*	7,57±0,086**	7,77±0,027**,#
ВГ, ммоль/кг	4,17±0,1	2,34±0,03*	2,98±0,064**	3,12±0,065**,#
ГПЛ, 10 ³ ум. од./кг	4,9±0,094	8,76±0,18*	7,3±0,23**	7,02±0,26**,#
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,74±0,042	3,2±0,044*	2,44±0,033 **	2,29±0,038**,#

Примітка:

* - зміни достовірні порівняно з показниками тварин контрольної групи ($p < 0,05$);

** - зміни достовірні порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$);

- зміни достовірні порівняно з показниками групи тварин з гострим парацетамоловим гепатитом, корекцію якого проводили за способом-прототипом ($p < 0,05$).

Так, комбінований вплив парацетамолу з тіотриазоліном забезпечив зростання активності СОД (на 28%) і КТ (на 19%), підвищення вмісту ВГ (на 33%), порівняно із застосуванням ацетилцистеїну,

в групі якого у печінці зареєстровано зростання активності СОД (на 22%) і КТ (на 16%) та вмісту ВГ (на 27%).

Таблиця 2

Активність маркерних ферментів цитолізу
у сироватці крові при гострому токсичному «парацетамоловому» гепатиті ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Група тварин			
	1-ша (контрольна група)	2-га (парацетамол)	3-тя (парацетамол+ацетилцистеїн)	4-та (парацетамол+ тіот- риазолін)
АлАТ, мккат/л	4,37±0,013	6,086±0,015*	5,242±0,002**	5,014±0,001** ^p
АсАТ, мккат/л	12,95±0,014	18,27±0,03*	15,93±0,0167**	15,52±0,08** ^p
ЛФ, мккат/л	20,95±0,084	43,78±0,1*	35,43±0,122**	32,85±0,12** ^p

Примітка:

* - зміни достовірні порівняно з показниками тварин контрольної групи ($p < 0,05$);

** - зміни достовірні порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$);

- зміни достовірні порівняно з показниками групи тварин з гострим парацетамоловим гепатитом, корекцію якого проводили за способом-прототипом ($p < 0,05$).

На досягнення позитивного антитоксичного ефекту від застосування тіотриазоліну вказують наведені в табл. 2 дані про зміни активності маркерних ферментів цитолізу та холестази. Так, усі інформативно значущі показники, а саме АлАТ, АсАТ, ЛФ, були нижчі при застосуванні парацетамолу з тіотриазоліном (на 18, 15, 25% відповідно) порівняно із аналогічним процесом без тіотриазоліну: на 14, 13, 19% - відповідно.

Таким чином, запропонований спосіб попередження гепатотоксичної дії парацетамолу забезпечує вищу, ніж відомий спосіб-прототип, профілактично-лікувальну активність при токсичному

гепатиті і може знайти застосування при розробленні високоефективних способів корекції антитоксичної функції печінки, пошкодженої токсичними медикаментозними засобами.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Посохова К.А., Вольська А.С. Вплив тіотриазоліну на стан печінки при її ураженні парацетамолом // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної біохімії», Медична хімія. - 2009. - Т. 11, №3. - С.160.

2. Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С. Тіотриазолін - Львів, Наутілус.-2005.-156с.