



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62843 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) 2003076731

(22) 17 07 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Геруш Олег Васильович, Косуба Раїса Борисівна, Геруш Ігор Васильович

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування набрякового синдрому, що включає призначення лікарських засобів, яким властива діуретична дія, який **відрізняється** тим, що призначають тіотриазолін як засіб з помірною діуретичною, переважно салуретичною, дією та верошпірон (спіронолактон) як капілізберігаючий діуретик у стандартному дозуванні

Винахід належить до медицини, а саме до фармакології та клінічної фармакології та може бути використаний при лікуванні набрякового синдрому, незалежно від його етіології.

Набряковий синдром - це синдром накопичення рідини в тканинах організму людини. Клінічно він проявляється набряками та/або oligoanuriєю. Етіологія та патогенез розвитку набрякового синдрому можуть бути різними (хронічна серцева недостатність, ниркова недостатність, патологія печінки тощо), але клінічні прояви є однаковими - затримка рідини тканинами організму та недостатнє її виведення назовні.

Відомі способи лікування набрякового синдрому включають призначення діуретичних (салуретичних) засобів, які за допомогою різних механізмів стимулюють виведення надлишку рідини з організму.

Найближчим до винаходу є спосіб лікування захворювань, що супроводжуються набряковим синдромом шляхом призначення діуретичних засобів (Фармакологія / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін. / За ред. І.С. Чекмана - К: Вища шк., 2001 - 598 с). В якості діуретичних засобів можуть бути використані фуросемід, гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін, клопамід, маніт, сечовина, спіронолактон (верошпірон), триамтерен, етакринова кислота, буметанід, ацетазоламід, та ін. Всі вони за локалізацією та механізмом дії поділяються головним чином на 3 групи.

1) Лікарські засоби, які порушують функцію клітин ниркових каналців, зменшують процеси каналцевої реабсорбції  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  та води через апікальну та базальну мембрани клітин (інгібітори

карбоангідрози - ацетазоламід, тіазиди (тіазидоподібні) діуретики - гідрохлортіазид, циклометіазид, оксодолін, конкурентні антагоністи альдостерону - спіронолактон (верошпірон), конкуренти білкопереносника  $\text{Na}^+$  через апікальну мембрану - триамтерен, амilorид, петльові діуретики, які зменшують енергозабезпечення роботи насосів ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ) на базальній мембрані - фуросемід, етакринова кислота та ін.)

2) Осмодіуретики (маніт, сечовина) - завдяки високій осмотичній активності, профільтрувавшись в ниркових клубочках і не реабсорбуючись в каналцях, утримують біля себе воду, що сприяє депратаційній та діуретичній дії.

3) Лікарські засоби, які збільшують діурез переважно завдяки покращенню гемодинаміки нирок і активації процесів клубочкової фільтрації (ксантинові діуретики - теофілін, еуфілін та ін.)

Недоліки прототипу наведені препарати відрізняються швидкістю настання дії, її силою та тривалістю. Крім того, перераховані лікарські засоби мають ряд побічних ефектів - одні (тіазиди, інгібітори карбоангідрози, петльові діуретики) здатні викликати явища гіпокаліємії за рахунок - виразної не тільки натрійуретичної, а й калійуретичної дії, інші, навпаки, - затримують іони калію - калійзатримуючі препарати (спіронолактон, триамтерен, амilorид). Існуючі салуретичні засоби в різній мірі можуть порушувати кислотно-лужну рівновагу, викликати явища ацидозу (інгібітори карбоангідрози), гіпохлоремічний алкалоз (петльові діуретики, тіазиди).

Нами пропонується спосіб, який усуває вказані недоліки.

(13) A

(11) 62843

(19) UA

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування набрякового синдрому шляхом призначення лікарських засобів для забезпечення оптимізації салуретичного ефекту та уникнення побічної дії у вигляді розладів кислотно-лужної рівноваги та явищ гіпокаліємії.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування набрякового синдрому, шляхом призначення лікарських засобів, яким властива діуретична дія, згідно винаходу, використовується призначення тіотриазоліну як засобу з помірною діуретичною, переважно салуретичною, дією та верошпірону (спіронолактону) як калійзберігаючого діуретика у стандартному дозуванні.

Спільними ознаками способу - прототипу та нашого винаходу є те, що для лікування набрякового синдрому використовуються лікарські засоби, які сприяють виведенню рідини з організму. Винахід відрізняється наступними ознаками.

1 В якості першого лікарського засобу, з діуретичною дією використовується оригінальний втиснений препарат - тіотриазолін як речовина переважно салуретичної дії з деяким калійуретичним ефектом, позбавлена істотного впливу на кислотно-лужну рівновагу.

2 Використовується поєднання тіотриазоліну та верошпірону як препарату із калійзберігаючою дією.

Використання способу, який пропонується, має такі переваги. Тіотриазолін при застосуванні його в якості лікарського засобу переважно салуретичної дії підсилює натрійуретичний ефект відомого діуретичного засобу - верошпірону. З іншого боку, калійуретична дія тіотриазоліну при комбінації його з верошпіроном, значно зменшується, тобто калійзберігаюча дія верошпірону зменшує калійуретичну дію тіотриазоліну. Отримане посилення дії верошпірону тіотриазоліном обумовлено, можливо, однотипністю їх дії на рівні дистального відділу нефрону, а, з іншого боку, покращанням гемодинаміки нирок та збільшенням клубочкової фільтрації під впливом тіотриазоліну. Крім того, є ще одна перевага сумісного застосування тіотриазоліну та верошпірону, яка полягає в тому, що, як відомо, альдостерон руйнується в печінці, а при хронічній серцевій недостатності мають місце явища вторинного гіперальдостеронізму внаслідок застійних явищ в печінці, що сприяє виникненню набрякового синдрому. Враховуючи гепатопротекторну дію тіотриазоліну, підвищення антитоксичної функції печінки при застосуванні тіотриазоліну можливе прискорене руйнування альдостерону і усунення, таким чином, вторинного гіперальдостеронізму, зменшення натрійзатримувальної дії альдостерону.

Крім того відомо, що тіотриазолін - препарат з попітропною дією на організм має виразні антиоксидантні, мембраностабілізуючі властивості, володіє кардіо-, гепато- (Визир А.Д., Визир В.А., Дунаев В.В., Мазур І.А. Тіотриазолін - создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики - Запоріжжя. ЗДМУ - 2002 - С. 3-11) та нефропротекторною дією (Pinyazhko O.K., Kucharchuk O.L., Stets O.V. The study of thiotriazoline

nephroprotective properties // Aktuality v nefrologii - 1998 - № 1 - Р. 85), що особливо важливо при набряках, які виникають при серцевій, печінковій та нирковій патології. Тіотриазолін при цьому виступає не тільки як засіб симптоматичної дії, сприяючи видаленню солей і води з організму, а й нормалізує функції даних органів - як засіб патогенетичної терапії.

Порівняння ознак прототипу та винаходу подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльні ознаки прототипу та винаходу, що заявляється

Ознака (параметр)	Прототип (призначення пірохлортиазиду)	Винахід (поєднання призначення тіотриазоліну та верошпірону)
Салуретичний ефект	+	+
Калійуретичний ефект	виразний	значно менший
Натрійуретична дія	помірна	більш виразна
Гепатопротекторна дія	відсутня	має місце
Кардіопротекторна дія	відсутня	має місце
Нефропротекторна дія	відсутня	має місце
Системна дія	відсутня	має місце

Використання рекомендованого способу лікування набрякового синдрому також підтверджується наступними експериментальними даними. Нами проведено дослідження на 30 самцях білих щурів масою тіла 0,14-0,20 кг, які знаходились на повноцінному раціоні віварію в умовах сталої температури та вологості. Тваринам вводили у шлунок за допомогою зонду тіотриазолін (АТ "Галичфарм", Україна) впродовж 7 днів в дозі 100 мг/кг маси тіла. Верошпірон - 4 дні, 20 мг/кг per os. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника (дистильована вода). Дослідження проводили на фоні модельованої підрації організму.

Проведені експериментальні дослідження свідчать (табл. 2) що на фоні багаторазового перорального застосування тіотриазоліну у щурів концентрація іонів натрію в сечі зростала на 91,5%, іонів калію - на 74,3% порівняно з контрольною серією тварин. Діурез збільшувався в 1,3 раза, екскреція іонів натрію і калію зростала в середньому в 2,5 раза. Спостерігалось також збільшення в 1,3 раза екскреції креатиніну ( $1,95 \pm 0,11$  мкмоль/год у контролі і  $2,62 \pm 0,24$  мкмоль/год в досліді), що свідчило про активацію під впливом тіотриазоліну клубочкової ультрафільтрації.

За аналогічних умов верошпірон - відомий селективний препарат, конкурентний антагоніст альдостерону, збільшував діурез в 1,4 раза, натрійурез - в 4 рази. Калійурез при цьому залишався на рівні контрольних значень.

При сумісному застосуванні верошпірону і тіотриазоліну в досліджуваних ефективних дозах екскреція іонів натрію зростала в 11,4 раза, діурез - в 1,6 раза порівняно з контрольними тваринами, тобто тіотриазолін значно підсилював натрійуре-

тичну і, в меншій мірі, діуретичну дію верошпірону. Екскреція іонів калію при комбінованому застосуванні препаратів суттєво не відрізнялася від контролю.

Таблиця 2

Вплив багаторазового введення тіотриазоліну на діурез та екскрецію електролітів на різному фоні мінералокортикоїдної активності у щурів ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Групи тварин	Діурез, мл/год/100 г	Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	Екскреція іонів натрію, ммоль/год/ 100г	Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	Екскреція іонів калію ммоль/год/ 100г
Контроль (n=7)	1,78±0,12	0,71±0,054	1,28±0,13	7,21±1,03	12,28±1,08
Тіотриазолін (n=7)	2,37±0,17 p<0,05	1,36±0,11 p<0,01	3,19±0,27 p<0,001	12,57±1,31 p<0,05	29,66±3,43 P<0,01
Верошпірон (n=8)	2,44±0,12 p<0,01	2,05±0,16 p<0,001	5,06±0,55 p<0,001	5,38±0,51 p>0,05	13,04±1,34 P>0,05
Тіотриазолін + верошпірон (n=8)	2,80±0,13 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,19±0,39 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	14,3±0,68 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	5,94±0,63 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	16,11±1,26 p>0,05 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> >0,05

Примітка: p - ступінь достовірності показників порівняно з контролем,  
p<sub>1</sub> - ступінь достовірності показників порівняно з дією тіотриазоліну,  
p<sub>2</sub> - ступінь достовірності показників порівняно з дією верошпірону,  
n - число спостережень.

При сумісному застосуванні тіотриазоліну і верошпірону значно зростала концентрація іонів натрію в сечі - в 2,5 раза порівняно з дією верошпірону і в 3,8 раза порівняно з дією тіотриазоліну. Натрійуретичний ефект при сумісній дії двох препаратів перевищував ефекти складових. На фоні блокування верошпіроном альдостеронових рецепторів екскреція іонів натрію при дії тіотриазоліну збільшилась в 4,5 раза, в той час, як екскреція іонів калію, навпаки, зменшилась (в 1,8 раза), діурез істотно не змінився у порівнянні з дією одного лише тіотриазоліну.

Таким чином, отримані результати свідчать про значне підсилення верошпіроном натрійурети-

чної та стримування калійуретичної дії тіотриазоліну. Тіотриазолін, в свою чергу, збільшує натрійуретичну дію верошпірону.

Отже, поєднання відомого сечогінного засобу верошпірону - препарату з повільним розвитком дії, більш ефективного при явищах гіперальдостеронізму, з тіотриазоліном - препаратом системної політропної дії, з помірною, однак, більш швидкою настанням сечогінною дією, та з протилежним їх впливом на процеси транспорту іонів калію в ниркових каналцях, оптимізує діуретичний ефект, що може бути використано для усунення надлишку води і солей з організму при набряковому синдромі.