



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61518 (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 ПРОФІЛАКТИКИ ГАСТРОПАТІЙ, ВИКЛИКАНИХ СТЕРОЇДНИМИ ТА НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

1

2

(21) 2003021502

(22) 20 02 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Степанюк Георгій Іванович, Шевчук Олександра Казимирівна, Степанюк Алла Георгіївна

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ М. ПИРОГОВА

(57) Спосіб профілактики гастропатій, викликаних стероїдними та нестероїдними протизапальними препаратами, що включає застосування лікарського засобу, який відрізняється тим, що як лікарський засіб вводять тіотриазолін парентерально в дозі 50 мг/кг за 1 год до застосування стероїдних або нестероїдних протизапальних препаратів

Винахід відноситься до медицини, а саме до експериментальної фармакології та терапії і може бути використаний для профілактики гастропатій, які виникли в результаті дії стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів

Відомий спосіб профілактики нестероїдних гастропатій - застосування блокаторів протонної помпи (омепразол, пантопразол), блокаторів H₂-гістаміночутливих рецепторів (ранітидин, фамотидин) та синтетичного аналогу простагландину E₁-мізпростолу (Н.В. Харченко, Е.В. Родонезская, А.М. Пилецкий Пораження слизистої желудочно-кишечного тракта, обусловленные приемом нестероидных противовоспалительных средств Гастроэнтерология Міжвід зб - Дніпропетровськ, 2000 - Вил 30 - С 419-423

Однак, вказані лікарські засоби не завжди задовольняють потреби клініцистів через недостатню ефективність вказаних ліків, побічні ефекти, високу вартість (це препарати переважно імпортного виробництва), що обмежує їх використання (Е.Л. Насонов, А.Е. Каратаев Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 2) // Клиническая медицина - 2000 - №4 - С 4-9

В основу винаходу "Спосіб профілактики гастропатій, викликаних стероїдними та нестероїдними протизапальними препаратами" поставлено завдання шляхом парентерального введення тіотриазоліну, який має багатосторонні лікувальні властивості, в дозі 50мг/кг за 1год до застосування стероїдних або нестероїдних препаратів підвищити опірність шлунково-кишкового тракту до небажаної дії на його структури стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів і, таким чином, профілакувати виникнення гастропатій, підвищити безпечність та ефективність лікування вказаними препаратами, зменшити матеріальні затрати на нього та скоротити його термін

Поставлене завдання вирішується в способі профілактики стероїдних та нестероїдних гастропатій, що передбачає застосування лікарського препарату, згідно з винаходом, вводять тіотриазолін парентерально в дозі 50мг/кг за 1год до застосування стероїдних або нестероїдних протизапальних препаратів Таким чином, завдяки політропній дії тіотриазоліну (здатності знижувати запалення в тканинах і рівень продуктів перекисного окислення ліпідів, стимулювати загальну та місцеву імунну резистивність, покращувати швидкість кровотоку і, відповідно, мікроциркуляцію, підвищувати стійкість тканин до плексії, протишемічна його дія), що в загальному веде до підвищення опірності слизової оболонки та покращення в ній інтенсивності та швидкості репаративних процесів при дії на неї стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів

Спосіб здійснюється спідуючим чином Для профілактики гастропатій, в експерименті тіотриазолін вводили в дозі 50мг/кг парентерально за 1год до дачі тваринам перорально етанол-преднізолонової суміші або індометацину

Приклад 1 В умовах експерименту вивчали противиразкову дію тіотриазоліну в порівнянні з фамотидином на етанол-преднізолоновій моделі виразки шлунка у щурів Досліди проведені на 61 неплінному щурові обох статей з масою тіла 170-230г Тварини до експерименту перебували в ста-

(19) UA (11) 61518 (13) A

ндартних умовах виварю в клітках по 7-10 осіб при температурі 18-23°C при стандартному 12 год режимі освітлення і вільному доступі до кормів та води. На протязі 24-48 год до початку досліду щурі були в клітках з решітчастим дном без їжі, при вільному доступі до води. Деструктивні зміни в слизовій оболонці шлунка тварин викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення етанол-преднізолонної суміші (20 мг/кг преднізолону, попередньо розчиненого в 80% етиловому спирті із розрахунку 0,8 мл на 100 г маси тіла тварини (1-ша група в кількості 21 тварини). Тіотриазолін (2,5% розчин в ампулах) вводили внутрішньом'язево за 1 год до дачі етанол-преднізолонної суміші в дозі 50 мг/кг. В другій групі тварин (20 щурів), для порівняння ефективності тіотриазоліну застосовували фамотидин в дозі 40 мг/кг, який давали тваринам теж за 1 год до введення етанол-преднізолонної суміші внутрішньом'язево через зонд. Третя група тварин (20 щурів) була контрольною - до введення етанол-преднізолонної суміші тварини не отримували ніяких ліків. Через добу проводили забій (евтаназію) тварин шляхом передозування ефіру. Ступінь противиразкового ефекту тіотриазоліну і фамотидину в порівнянні з контролем оцінювали шляхом макроскопічного огляду слизової оболонки шлунка з підрахунком кількості виразок та к сумарної площі в балах. На підставі індексу виразкування вивчали коефіцієнт противиразкової активності препаратів.

Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що через 24 год після одноразового введення етанол-преднізолонної суміші на слизовій оболонці шлунка у всіх щурів контрольної групи візуально спостерігались різні за величиною та формою деструкції у вигляді ерозій та крововиливів, пперемії та набряку. При цьому в даній групі тварин були найвищими показники індексу виразкування (18,5) та сумарна площа виразок в балах (19,1±0,9). В групі тварин, яким з профілактичною метою вводили тіотриазолін, відсоток тварин з виразками склав 71,4 по відношенню до контролю (100%). Сумарна площа виразок в балах склала лише 3,2±0,6, індекс виразкування був найнижчим (2,28) в порівнянні з іншими групами тварин. В групі тварин, яким з метою профілактики виразок вводили фамотидин, відсоток виразкування склав 85,7, площа виразок в балах - 3,7±0,45 і коефіцієнт противиразкової активності - 5,8.

Отримані дані дають підставу стверджувати, що вгчизняний препарат тіотриазолін має високий ступінь противиразкової дії і по ефективності перевершує дорожчий по вартості та менш безпечний імпорتنний препарат фамотидин. Захисна дія тіотриазоліну на слизову оболонку шлунка обумовлена його полгітропними фармакологічними влас-

твостями та здатністю накопичуватись в шлункво-кишковому тракті.

Приклад 2. В умовах експерименту вивчили дію тіотриазоліну на перебіг експериментальної індометацинової гастропатії в порівнянні з фамотидином та омепразолом у щурів. Досліди проведені на 58 нелінійному щурові обох статей з масою тіла 170-230 г. Тварини до експерименту перебували в стандартних умовах виварю, в клітках по 7-10 осіб при температурі 18-23°C при стандартному 12 год режимі освітлення і вільному доступі до кормів та води. На протязі 24-48 год до початку досліду щурі були в клітках з решітчастим дном без їжі, при вільному доступі до води. Деструктивні зміни в слизовій оболонці шлунка тварин викликали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення індометацину в дозі 20 мг/кг. В першій групі тварин (18 осіб) тіотриазолін (2,5% розчин) в дозі 50 мг/кг вводили внутрішньом'язево за 1 год до дачі індометацина. В другій групі тварин (20 щурів) для порівняння ефективності тіотриазоліну застосовували омепразол в дозі 40 мг/кг, який давали тваринам теж за 1 год до введення індометацину внутрішньом'язево через зонд. Третя група тварин (20 щурів) була контрольною - до індометацину тварини не отримували ніяких ліків. Через добу проводили забій (евтаназію) тварин шляхом передозування ефіру. Ступінь противиразкового ефекту тіотриазоліну і омепразолу в порівнянні з контролем оцінювали шляхом макроскопічного огляду слизової оболонки з підрахунком кількості деструкцій на ній. Отримані результати в ході досліджень свідчать про те, що через 24 год після одноразового введення індометацину в дозі 20 мг/кг на слизовій оболонці шлунка щурів контрольної групи нараховувалось в середньому 19,2±1,36 деструкцій (100%) у вигляді ерозій та крововиливів розмірами 1-3 мм. Антиульцерогенний ефект омепразолу склав 78%, а тіотриазоліну - 65% відносно контролю.

Аналізуючи результати, приведені в обох прикладах, можна зробити висновок, що тіотриазолін в дозі 50 мг/кг за величиною гальмівного впливу на ульцерогенний ефект етанол-преднізолонної суміші і індометацину практично співставляється з дією омепразолу та фамотидину, що вказує на можливість використання його в клінічних умовах з метою профілактики та лікування стероїдних та нестероїдних гастропатій. Важливим є і той факт, що тіотриазолін виробляється вгчизняною промисловістю "Галичфарм" в вигляді 2,5% розчину в ампулах по 10 мл та в таблетках по 0,1 г, має набагато меншу вартість в ціні, є більш безпечним лікарським засобом з широким спектром лікувальних властивостей, на відміну від імпорتنних препаратів фамотидину та омепразолу.