



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60978 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ З ПРОТИШОКОВОЮ ДІЄЮ**

1

2

(21) 20021210030

(22) 12 12 2002

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Тереховський Анатолій Іванович, Степанюк
Георгій Іванович, Нагайчук Василь Іванович(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА

(57) Застосування тіотриазоліну (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) як протишокowego засобу

Винахід відноситься до медицини, а саме до фармакології, і стосується застосування лікувальних засобів для терапії шоківих станів.

При лікуванні опікового шоку використовуються препарати, що відносяться до груп наркотичних й ненаркотичних анагетиків, нейролептиків, препаратів, що покращують мікроциркуляцію, антигістамінних препаратів, неспецифічних протизапальних засобів, гормональних засобів, антиоксидантних препаратів, блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів протеаз - впливають лише на окремі ланки патогенезу шоку [Парамонов Б А, Порембський Я О, Яблонський В Г Ожоги. Руководство для врачей - СПб СпецЛит - 2000 - 480 с.] Тому протишоківі препарати використовуються в комплексній терапії. Такий підхід до лікування шоківих станів небезпечний взаємодією препаратів внаслідок поліпрагмації. Практично всі препарати згаданих груп володіють побічними ефектами, що обмежують їх застосування [Машковский М Д Лекарственные средства -М ООО «Новая волна» - 2001 - в 2-х томах.] На наш погляд перспективним є застосування препаратів з політропною дією, які спроможні одночасно впливати на різні ланки патогенезу опікового шоку.

В основу нашого винаходу "Лікарський засіб з протишоквою дією" поставлене завдання шляхом використання препарату з політропними фармакологічними властивостями - тіотриазоліну (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) - підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії

опікового шоку та розширити арсенал сучасних протишоківих засобів. Можливість застосування тіотриазоліну при лікуванні опікового шоку на сьогодні не вивчалась.

Вказане завдання досягається шляхом застосування препарату - тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) за новим призначенням - як лікарського засобу для терапії опікового шоку.

Запропонований засіб - тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат), для парентерального введення випускається у вигляді 2,5% розчину тіотриазоліну в ампулах по 2мл.

Використовується тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) як мембраностабілізуючий, протишемічний, протизапальний, імуномодулюючий й стимулюючий регенерацію клітин активність засіб [Візір А Д, Григор'єва З О, Поливода С В Новий антиоксидант - тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця // Ліки - 1994, - № 5-6 - С 80-84, Васильєва Н В, Мецишен І Ф, Мудрик З А Мембраностабілізуюча та антиоксидантна дія тіотриазоліну // Український науково-медичний молодіжний журнал - 1998 - № 2-3 - С 38-41]

Протишоківі дія тіотриазоліну

Опіковий шок моделювався на 190 білих нелінійних мишах обох статей масою 18-26г шляхом занурювання 3/4 тулуба тварини на 4с у водяну баню з температурою 70°C [Гублер Е В, Хребтовим В Н, Суббога А Г Термические ожоги и ожо-

(13) A

(11) 60978

(19) UA

говая болезнь //Моделирование заболеваний - М - 1973 - С 59-78] Контрольна група містила 30 тварин Інші групи по 10 тварин Три групи тварин отримували тіотриазолін в дозах 100, 200 і 300мг/кг маси, що дорівнює відповідно 5, 10 і 15% від його LD₅₀, одна група отримувала тіотриазолін в дозі 200мг/кг в комбінації з натрію оксидбутиратом в дозі 200мг/кг, решта груп отримували препарати, що традиційно застосовуються в лікуванні опікового шоку, в терапевтичних ефективних дозах, зазначених з літератури натрію оксидбутират - 200мг/кг, емоксипін - 15мг/кг, сермюн - 0,5мг/кг, дроперідол - 0,5мг/кг, вітамін Е - 30мг/кг, вінборон (ресинтезований фенікаберан) - 8мг/кг, контрикал - 4000ОД/кг, індометацин - 10мг/кг, верапаміл - 0,2мг/кг преднізолон - 2мг/кг, трентал - 10мг/кг, омнопон - 6мг/кг Препарати (крім зазначених нижче) вводились одноразово внутрішньоочередово за 30хв до моделювання шоку, індометацин - внутрішньошлунково за 60хв до опіку, вітамін Е вводили двічі - за 1 добу та 60хв до експерименту внутрішньо шлункове) Миші контрольної групи отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину 0,1мл/10г маси Терапевтичну ефективність препаратів оцінювали за показником летальності через 1, 2, 4, 6, 12 та 24 години

Серед контрольних мишей, на яких моделювали опіковий шок переважна більшість (56 6%) загинули на протязі перших 4-х годин дослідження Через 6 годин живими залишалися лише 30% тварин, а через 12 годин - лише 3% Через 24 години летальність становила 100% Ці дані свідчать, що використана модель опікового шоку викликає глибокі зміни гомеостазу вже на протязі

перших годин експерименту Тіотриазолін виявляє виражену захисну дію у перший період опікової хвороби У тварин, що отримували тіотриазолін у дозі 100мг/кг маси тіла летальність складала 80% Показник летальності у перші 4 години склав 10%, тобто строки загибелі тварин відсувалися на більш пізній час - більшість тварин -40% загинули у проміжок від 6 до 12 години після опіку Тіотриазолін за величиною протишокової дії в дозі 200мг/кг, введений за 30 хвилин до моделювання термічної травми значно перевищує всі препарати порівняння У цій групі тварин-70% зберігали життєздатність через добу після травми Захисна дія препарату проявлялась також тим, що ще через шість годин після опіку всі тварини залишалися живими, у проміжок часу від 6 до 12 години після опіку загинуло 10% тварин І ще 20% у проміжок між 12-24 годинами Тільки натрію оксидбутират в дозі 200мг/кг за ефективністю протишокової дії наближався до тіотриазоліну, однак у зв'язку з вираженим гіпокаліємічним та гіпнотичним ефектом тривале використання цього препарату при будь-якій патології в тому числі при опіковій хворобі є проблематичним Високий ступінь протишокової дії тіотриазоліну в умовах термічної травми можливо пов'язаний з його досить виразними мембраностабілізуючими та детоксикаційними властивостями, які були виявлені нами в подальших дослідженнях Попереднє введення мишам тіотриазоліну у дозі 300мг/кг виявилось не таким успішним Загальна летальність становила 80% через 24 години після нанесення опікової травми Ефективність решти препаратів представлена у таблиці

Таблиця

Динаміка летальності мишей при експериментальному опіковому шоку

Препарат	Кількість тварин	Доза мг/кг	Відсоток тварин, що загинули					
			1 год	2 год	4 год	6 год	12 год	24 год
Контроль	30	-	20	33	57	70	93	100
Тіотриазолін	10	100	0*	10	10*	20*	70	80
Тіотриазолін	10	200	0*	0*	0*	0*	10*	30*
Тіотриазолін	10	300	0*	0*	10*	20*	50*	80
Натрію оксидбутират	10	200	0*	0*	0*	0*	30*	40*
Тіотриазолін + Натрію оксидбутират	10	200	0*	0*	0*	0*	0*	20*
Емоксипін	10	15	0*	0*	0*	20*	80	100
Сермюн	10	0,5	0*	0*	10*	20*	50*	60*
Дроперідол	10	0,5	0*	0*	10*	20*	80	100
Вітамін Е	10	30	0*	10	20*	20*	80	100
Вінборон	10	8	0*	0*	20*	30*	50*	90
Контрикал	10	4тис АТО/кг	0*	10	20*	30**	50	90
Індометацин	10	10	0*	10	20*	30*	70	100
Верапаміл	10	5	0*	10	20*	30*	70	100
Преднізолон	10	2	0*	10	20*	40	80	100
Трентал	10	10	0*	10	40	40	80	100
Омнопон	10	6	0*	0*	30	70	90	100

Таким чином, проведене дослідження показало, що тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіоацетат) володіє достатньо вираженою захисною дією при експериментальному опіковому шоку. Тіотриазолін уведений одноразово в

дозі 100-300мг/кг внутрішньоочередово володіє високим ступенем захисної дії на мишей з опіковим шоком. Захисна дія дослідженого препарату є дозозалежною і краще проявляється при дозі 200мг/кг.