



В.Й. Мамчур, В.І. Опришко, О.А. Подплетня, В.І. Жилюк, К.О. Кравченко, А.Е. Левих

ФАРМАКОЛОГІЯ КОМПОЗИЦІЙ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗНЕБОЛЮВАННЯ Й ЗАХИСТУ МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: тіотриазолін, церебропротекція, знеболювання.

Ключевые слова: тиотриазолин, церебропротекция, обезболивание.

Key words: thiotriazolol, cerebroprotection, anesthesia.

Приведено загальні результати досліджень з вивчення нейротропних властивостей комбінацій тіотриазоліну з препаратами інших фармакологічних груп, що виявляють церебропротекторні, болезаспокійливі, протизапальні, протисудомні, антиагрегантні та інші властивості.

Приведены общие результаты исследований по изучению нейротропных свойств комбинаций тиотриазолина с препаратами других фармакологических групп, которые проявляют церебропротекторные, болеутоляющие, противовоспалительные, противосудорожные, антиагрегантные и другие свойства.

In the article general results of researches, of neuroprotective properties of combinations of thiotriazolol with preparations of other pharmacological groups, which show cerebroprotective, sedative, antiinflammatory, anticonvulsant, antiagregant and other properties are brought.

Проблема медикаментозного знеболювання й захисту мозку на сьогодні пов'язана, з однієї сторони, з недостатньою ефективністю церебропротекторів й існуючих знеболювальних засобів, а з іншої, з високою частотністю небажаних ефектів препаратів цих груп, особливо при тривалому застосуванні. Оптимальним розв'язанням указаної задачі була б поява нових молекул, лікарських засобів, здатних захистити мозок і послабити страждання, зумовлені болем. Однак найближче майбутнє можливостей підвищення ефективності церебропротекторної та знеболювальної терапії лежить на шляху створення нових композиційних медикаментозних продуктів, дія яких має спрямовуватись на різні рівні й ланки патогенезу гіпоксії, ішемії головного мозку й больових відчуттів. Враховуючи роль оксидативного стресу в розвитку церебральної патології, можна припустити, що патогенетична терапія повинна включати застосування лікарських засобів з антиоксидантними властивостями, а препарати цієї групи повинні виявляти церебропротекторну й анальгетичну активність. У зв'язку з цим з'явилася можливість працювати з вітчизняним антиоксидантом тіотриазоліном, що має органопротекторні властивості. Сумісна робота з проф. І.А. Мазуром, розробником тіотриазоліну, та співробітниками кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки Дніпропетровської державної медичної академії призвела до появи комбінацій, що закріплені патентами на субстанцію комбінованого препарату і його лікарські форми:

Тіотриазолін + Пірацетам = Тіоцетам

Тіотриазолін + Індометацин = Індотрил (робоча назва)

Тіотриазолін + Карбамазепін = Карбатрил (робоча назва)

Тіотриазолін + Ацетилсаліцилова кислота = Тіоаспекард (робоча назва)

Незважаючи на очевидну перспективність нейропротекторної терапії при гіпоксичних та ішемічних станах і численні позитивні результати, отримані в модельних

експериментах, досі існує дефіцит доступних для широкої клінічної практики нейропротекторних засобів. Одним із пріоритетних напрямків створення вискоєфективних церебропротекторів є комбінація пірацетаму з препаратами різноспрямованої дії (вазодилататорами, блокаторами Ca⁺⁺-каналів, антагоністами NMDA-рецепторів, антиоксидантами) [1]. У нашій лабораторії проведено дослідження антигіпоксичних властивостей «Тіоцетаму» (включає пірацетам 200 мг і тіотриазолін 50 мг/кг) у порівнянні з іншими нейропротекторними засобами як можливого компоненту церебропротекторної дії в ішемізованих щурів в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії. Попереднє введення дозами підвищувало резистентність ішемізованих тварин до гострої гіпоксії. Найбільшу протигіпоксичну активність виявив «Тіоцетам» у дозі 500 мг/кг, який продовжував час життя ішемізованих тварин у барокамері на 23,3%, у порівнянні з контролем (p<0,05). Другим за протигіпоксичним ефектом був пірацетам (400 мг/кг) – він збільшував тривалість життя тварин на 12,9%. Фезам (200 мг/кг) і вінпоцетин у дозі 10 мг/кг виявили дещо меншу і майже однакову активність: вони пролонгували термін життя щурів з ішемією в умовах гострої гіпоксії на 8%, білобіл (40 мг/кг) – на 3% [1].

Імовірно, що в основі зумовленого «Тіоцетамом» підвищення стійкості ЦНС щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії лежить не один, а декілька механізмів, які взаємодоповнюють один одного. Так, нейропротекторні властивості одного із компонентів препарату – пірацетаму – сприяють покращенню стану метаболічних процесів у клітинах головного мозку тварин. Крім того, антигіпоксична дія «Тіоцетаму» може забезпечуватись гальмуванням вільно-радикальних процесів, що зумовлено відомими антирадикальними властивостями іншої складової препарату – тіотриазоліну, антиоксидантні властивості якого роблять значний внесок у прояв антигіпоксичної



активності «Тіоцетаму», оскільки в умовах дефіциту кисню у клітинах різко прискорюється генерація активних форм цього елемента, погіршуючи ушкодження мітохондріальних мембран. Механізми церебропротекторної дії тіоцетаму (протигіпоксичний, протишемічний і антиоксидантний) вигідно відрізняють його від пірацетаму та інших досліджених нейропротекторних засобів [1].

Наявність больового синдрому потребує, як правило, застосування знеболювальних засобів. З клінічної точки зору слід взяти до уваги, що біль різного походження – це найчастіший синдром, що є ознакою основного захворювання, який може бути коморбідним з іншими патологічними станами нервової системи, зокрема епілепсією [5,6,9]. Епілептиформні судоми й больові відчуття супроводжуються гіперпродукцією активних форм кисню та NO в енергетичних і нейрохімічних реакціях, активацією процесів вільнорадикального окислення й розвитком оксидативного стресу. Ось чому оптимізація специфічної фармакотерапії больового синдрому й підвищеної судомної готовності мозку може бути досягнута за допомогою комбінованої дії анальгетиків та антиконвульсантів з антиоксидантами [7,8]. У нашій лабораторії вперше створено й досліджено специфічну активність комбінованого препарату «Карбатрил», виявлено наступні його переваги (у порівнянні з карбамазепіном в еквівалентних дозах): прояв більш істотних анальгетичних властивостей комбінації (потенціювання ефектів карбамазепіну); потенціювання тіотриазоліном протисудомної активності карбамазепіну, ймовірно, завдяки зниженню збудливості судомних структур мозку (гіпокамп), нівелюванню пригнічуючого впливу антиконвульсанту відносно активуючої структури мозку – ретикулярної формації та посиленню гальмівного впливу РФ на ДГ і ДММ; наявність антиоксидантної, антигіпоксичної та нейропротекторної дії комбінації, яка не відзначається у референтного препарату. При введенні «Карбатрилу» абсолютна й відносна щільність апоптотичних і деструктивно змінених нейронів та їх кількість істотно знижується (на 37,5%, $p < 0,05$), спостерігається підвищення кількості Fos-позитивних нейронів (на 31,1%, $p < 0,05$) і вмісту Bcl-2-білка (на 16%, $p < 0,05$) в досліджуваних відділах мозку [7].

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – це широко розповсюджений клас лікарських засобів, що застосовуються для лікування і профілактики різноманітних захворювань. Вони мають широкий спектр фармакологічної дії на організм людини, зокрема, це стосується їх анальгетичного, протизапального, жарознижуючого та інші ефектів. Однак, відома здатність НПЗЗ викликати зниження агрегації тромбоцитів. У цьому аспекті особливе місце серед усіх НПЗЗ посідає ацетилсаліцилова кислота (АСК). На сьогодні АСК у низьких дозах (75–150 мг) однозначно рекомендується як препарат першого ряду для вторинної профілактики кардіоваскулярних подій і смерті у кардіологічних пацієнтів високого ризику [13]. Водночас застосування АСК навіть у таких низьких «кардіологічних» дозах може приводити до ряду небажаних побічних ефектів:

НПЗЗ-індукованих виразок шлунка й ентеропатії, шлунково-кишкових кровотеч тощо. Тому достатньо актуальним є пошук шляхів підвищення безпечності й ефективності антиагрегантної фармакотерапії за допомогою антиоксиданту тіотриазоліну. В нашій лабораторії проведено відповідні дослідження «кардіологічними» дозами АСК при їх комбінації з тіотриазоліном. Результати досліджень показали, що комбінований препарат АСК (10 мг/кг) + тіотриазолін (2,5 мг/кг) здійснює більш виражену антиагрегантну дію, в порівнянні з монопрепаратом АСК (10 мг/кг). Крім цього, додавання тіотриазоліну до стандартної антитромбоцитарної терапії дозволяє знизити несприятливий вплив АСК на слизову оболонку шлунка й значно збільшити її антиоксидантну дію. Запропонований комбінований препарат є перспективним для лікування та профілактики цілого ряду захворювань серцево-судинної системи [2,3].

Запалення і біль є найбільш частими симптомами різноманітних захворювань і представляють важливу клінічну проблему. Актуальність проблеми зумовлена не лише поширеністю захворювань, які супроводжуються цими синдромами, але й частотою побічних реакцій, що виникають при застосуванні протизапальних і анальгетичних засобів [4]. У зв'язку з цим, можна підвищити якість протизапальної й анальгетичної терапії індометацином за допомогою тіотриазоліну. У нашій лабораторії вперше створено й досліджено комбінований лікарський засіб – таблетки «Індотрил», – який перевершує інші досліджені НПЗЗ і їх комбінації з антиоксидантами і хондропротектором за протизапальною активністю в умовах ексудативного запалення з використанням різних флогогенів завдяки синергічній дії компонентів потужного антициклооксигеназного ефекту індометацину й антиоксидантній, мембраностабілізуючій, протишемічній, протизапальній дії тіотриазоліну. Він дозволяє в 4,7 рази зменшити токсичність індометацину при комбінованому використанні індометацину з тіотриазоліном у співвідношенні 1:3. Хронічне введення (30 діб) таблеток «Індотрил» щурам показало слабкий вплив препарату на функціонування шлунка, печінки, нирок та інших органів, на відміну від індометацину [12]. Комбінований засіб у 2–3 рази менше, ніж індометацин, впливає на підвищення трансаміназної активності, не викликає розвитку ознак холестазу, має слабкий вплив на механізми реабсорбції та секреції, але не на тканину гломерулярного апарату й ниркових каналців; по гастротоксичності в 4 рази поступається індометацину. «Індотрил» є ефективним симптоматичним і патогенетичним засобом для лікування запальних захворювань суглобів. Тіотриазолін перешкоджає розвитку деструктивних змін в хрящі, викликаних індометацином у ході лікування ад'ювантного артриту й артрозу у тварин, що підтверджено показниками вмісту глюкозаміногліканів, вільного оксипроліну, сіромукоїдів, сіалових кислот у крові, а також гістоморфологічним дослідженням тканин суглобів. Тіотриазолін забезпечує добру переносимість індометацину. Морфологічні й макроскопічні дослідження тканин шлунка свідчать про низьку гастротоксичність комбінованого пре-



парату. «Індотрил» раціонально поєднує в собі низьку дозу індометацину й антиоксидант тіотриазолін. Це розширює діапазон анальгетичної й протизапальної активності і нівелює небажані побічні ефекти НПЗЗ, що дозволяє рекомендувати препарат для лікування хронічних запальних захворювань сполучної тканини [10,11].

Створення композиційних лікарських препаратів з використанням вітчизняного антиоксиданта, органопротектора, яким є тіотриазолін, може бути продуктивним шляхом винаходження нових лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мамчур В.И. Сравнительная характеристика антигипоксантных свойств церебропротекторов у крыс с ишемией головного мозга / В.И. Мамчур, В.И. Жилюк, К.А. Кравченко // *Новости медицины и фармации.* – 2006. – №20–22 (202–204). – С. 17.
2. Левых А.Э. Исследование антиагрегантных свойств ацетилсалициловой кислоты, тиотриазолина и их комбинации в условиях аллоксанового диабета у крыс / А.Э. Левых // *Сборник материалов 74-й итоговой студенческой науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.М. Дыхно.* – Красноярск, 2010. – С. 544–546.
3. Вітчизняний антиоксидант підвищує безпечність та ефективність антиагрегантної фармакотерапії / А.Е. Левих, В.Й. Мамчур, Л.І. Кучеренко [та ін.] // *Запороз. мед. журн.* – 2010. – №2. – С. 31–35.
4. Експериментальне обґрунтування можливості підвищення ефективності та безпечності індометацину / В.Й. Мамчур, О.А. Подплетня, І.А. Мазур [та ін.] // *Клініч. фармація.* – 2008. – Т. 12, №2. – С. 61–65.
5. Опришко В.І. Пошук шляхів підвищення ефективності та безпеки протисудомних засобів / В.І. Опришко, К.О. Кравченко, В.Й. Мамчур // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* – 2008. – №12 (2). – С. 332–334.
6. Опрышко В.И. Изучение анальгетических свойств нового комбинированного противосудорожного препарата / В.И. Опрышко // *Запороз. мед. журн.* – 2009. – Т. 11, №4. – С. 37–40.
7. Опрышко В.И. Перспективный комбинированный противосудорожный препарат с нейропротективными свойствами на основе фиксированной комбинации тиотриазолина и карбамазепина / В.И. Опрышко, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко [и др.] // *Запороз. мед. журн.* – 2009. – Т. 11, №5. – С. 117–121.
8. Пат. №2361591 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 31/55, А 61 К 31/4196, А 61 Р 25/08, А 61 Р 25/24. Противосудорожное лекарственное средство / Опрышко В.И., Мамчур В.И., Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Марценюк В.П., Грошевой Т.А., Зленко Е.Т., Кулик А.В., Хомяк Е.В., Кравченко К.А.; заявитель и патентообладатель ООО «НПО «Фарматрон» (Украина). – № 2007136727/15; заявл. 03.10.07; опубл. 20.07.2009, Бюл. №20.
9. Пат. №81739 Україна, МПК А 61 К 31/55, А 61 К 31/4196, А 61 Р 25/00. Протисудомний лікарський засіб на основі карбамазепіну та тіотриазоліну / Опрышко В.И., Мамчур В.Й., Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Кравченко К.О.; заявник і патентообладатель ТОВ «Фарматрон». №а200710610; заявл. 24.09.07; опубл. 25.01.08, Бюл. №2.
10. Пат. №76677 Україна, МПК А 61 К 31/405, А 61 К 31/4196, А 61 К 45/06, А 61 Р 29/00 (2006.01). Нестероїдний протизапальний анальгетичний засіб / Мамчур В.Й., Мазур І.А., Подплетня О.А., Волошин М.А., Кучеренко Л.І., Авраменко М.О., Марченко Ю.В.; заявник і патентообладатель ТОВ НВО «Фарматрон». – №а 200506705; заявл. 08.07.05; опубл. 01.08.06, Бюл. 8.
11. Пат. 2303450 Российская Федерация, МПК (2006.01) А 61 К 31/405, А 61 К 31/41, А 61 К 45/06, А 61 Р 29/00. Нестероидное противовоспалительное средство / Мамчур В.И., Мазур И.А., Подплетня Е.А., Волошин Н.А., Кучеренко Л.И., Авраменко Н.А., Марченко Ю.В.; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – №2005123928/15; заявл. 27.07.05; опубл. 27.07.07, Бюл. №21.
12. Вплив тіотриазоліну на гепато- та гастротоксичність індометацину при хронічному введенні шурам / О.А. Подплетня, Л.І. Кучеренко, В.Й. Мамчур, А.Е. Левих // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.* – 2008. – №3. – С. 7–13.
13. Руководство по кардиологии / Под. ред. Коваленко В.Н. – К.: Морион, 2008. – С. 614.