

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНІ ПРЕПАРАТИ: ТРІОМБРАСТ, ТРІОМБРІН, БІЛІГНОСТ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ФАРМАЦІЇ

**Пальчевська Т.А.¹, Кривоносова О.В.¹, Котенко І.О.¹, В'юк А.П.¹,
Пальчевський К.В.²**

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

²Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ, Україна

В статті проводиться порівняльна характеристика властивостей рентгеноконтрастних препаратів: тріомбрін, тріомбраст, білігност та розглядаються перспективи їх застосування в фармації. Введення N-метилглюкаміну зменшує токсичність рентгеноконтрастних препаратів. Показано, що попит на рентгеноконтрастні препарати досить високий - це призводить до розробки нових йодовмісних рентгеноконтрастних сумішей на основі тріомбрасту, який складається з солей натрію амідотризоату та N-метилглюкаміну для діагностики різних хвороб.

Ключові слова: рентгеноконтрастні препарати, тріомбрін, тріомбраст, білігност, N-метилглюкамін.

X-RAY DRUGS: TRIOMBRINUM, TRIOMBRASTUM, BILIGNOSTUM AND PROSPECTS OF THEIR APPLICATION IN PHARMACY

**Palchevska T.A.¹, Krivonosova O.V.¹, Kotenko I.O.¹, V'yuk A.P.¹,
Palchevsky K.V.²**

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: palchevska_knutd@ukr.net

²National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific Institute of Retraining and Advanced Training of Personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In the article a comparative characteristic of the properties of X-Ray drugs is made: triombrinum, triombrastum, bilignostum and prospects of their application in pharmacy are considered. The introduction of N-methylglucamine reduces the toxicity of X-Ray contrast drugs. It is shown that the demand for X-Ray drugs is rather high - it leads to the development of new iodine-based X-Ray contrast compositions based on a triombrastum, which consists of sodium salts of amidotrizoate and N-methylglucamine for the diagnosis of various diseases.

Keywords: X-Ray drugs, triombrinum, triombrastum, bilignostum, N-methylglucamine.

В сучасному світі, коли медицина та фармація дуже швидко розвиваються, методи діагностики мають важливе значення. Один з найважливіших методів досліджень, спрямований на встановлення точної причини захворювання для призначення ефективного лікування є рентгенодіагностика. Для підсилення контрастності рентгенівського зображення використовуються рентгеноконтрастні препарати шляхом введення їх у порожнини або тканини організму.

Починаючи з ХХ століття і до цього часу, сполуки йоду використовуються як контрастні засоби, тому що йод має універсальні властивості, які забезпечують його застосування як основи для подальшого синтезу нових йодорозчинних рентгеноконтрастних речовин та створенню рентгеноскопічних сумішей з їх участю.

Узагальнення відомостей про властивості та способи використання сучасних рентгеноконтрастних препаратів є актуальним і має практичне значення.

Мета дослідження: порівняти властивості та область застосування рентгеноконтрастних препаратів, які найбільш широко застосовуються в сучасній медицині: тріомбраст, тріомбрін і білігност.

Матеріали і методи дослідження.

Рентгеноконтрастні препарати: тріомбраст, тріомбрін і білігност. Вивчення впливу даних лікарських препаратів на організм людини; фармакологічну дію,

показання та протипоказання, способи застосування, дози, побічну дію та токсичність; порівняння методів отримання та контролю якості при виробництві даних діагностичних препаратів.

Результати дослідження.

Йодовмісні контрастні засоби – лікарські речовини, що мають більш високий коефіцієнт поглинання рентгенівського випромінювання відносно тканин організму і застосовуються при рентгенологічному дослідженні шляхом уведення їх у порожнини, тканини, судинне русло для посилення контрастності рентгенівського зображення. Ці фармакологічні речовини повинні бути нешкідливі для організму, мати мінімальний токсичний вплив, не вступати в реакції з біологічними структурами та швидко виводитися з організму пацієнта.

Важливим етапом у розвитку отримання рентгеноконтрастних речовин (РКР) був синтез малотоксичних трийодованих органічних сполук, які відносяться до похідних трийодбензойної кислоти. В 50-х роках ХХ століття на основі бензойної кислоти були синтезовані контрастні речовини, що склалися з 3 атомів йоду (трийодовані препарати). Вони мали значно меншу токсичність та більшу контрастність у порівнянні зі своїми попередниками, що утримували 2 атоми йоду (двойодовані препарати).

На основі трийодбензойної кислоти був запропонований контрастний препарат діатризоат внаслідок чого значно знизилась білковозв'язуючі властивості РКР, і якість обстеження хворих з судинною та урологічною патологією підвищилася.

Розроблені в той час йодовмісні контрастні препарати були водорозчинні і мали іонний характер. Не дивлячись на те, що саме іонність цієї генерації рентгеноконтрастних препаратів (РКП) негативно впливала на ендотелій судин, мембрани еритроцитів, екскреторну функцію нирок та ін., вони все ще широко використовуються в рентгенодіагностиці.

За результатами існуючих доклінічних і клінічних досліджень неіонні препарати порівняно з іонними мають більшу безпеку та кращу переносимість при клінічному застосуванні [1, 2]. Проте, незважаючи на це, неіонні РКП через високу вартість в Україні та інших країнах поки не витіснили повністю іонні препарати.

Найбільш розповсюджені в медичній практиці трийодзаміщені ароматичні рентгеноконтрастні речовини (РКР), хімічну структуру яких в загальному вигляді можна представити у вигляді трийодзаміщеного бензенового кільця з трьома різними боковими радикалами. Атоми йоду обумовлюють рентгеноконтрастність, а бокові вуглецево-водневі ланцюги радикалів відповідають за розчинність, органотропність та токсичність.

Розглянемо властивості та застосування в фармації таких іоногенних йодовмісних рентгеноконтрастних препаратів як тріомбрін, тріомбраст і білігност.

Тріомбрін (рис. 1) і тріомбраст – рентгеноконтрастні препарати – похідні 3,5-діамінобензойної кислоти, яка містить дві аміно групи в *мета*-положенні відносно карбоксильної групи, а білігност – похідна моноамінобензойної кислоти.

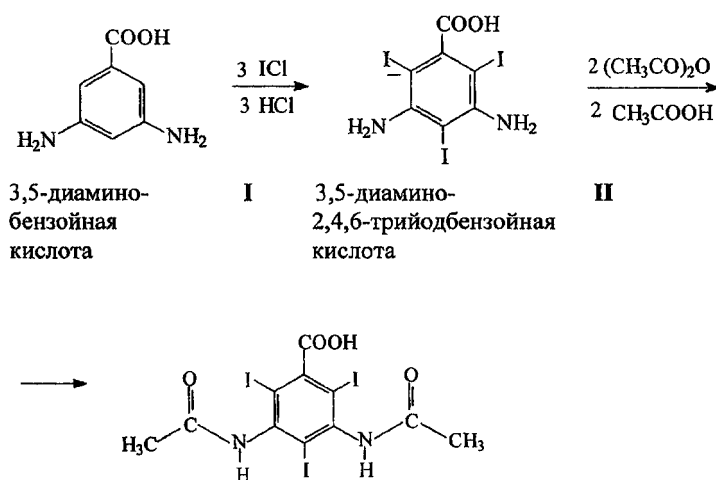


Рисунок 1. Схема отримання тріомбрину.

Тріомбрін отримують в дві стадії (рис. 1):

I стадія – йодування 3,5 – діамінобензойної кислоти за допомогою йодмоноклориду;

II стадія – ацилювання ароматичних аміногруп в структурі 3,5-діаміно-2,4,6-трийодбензойної кислоти і отримання кислоти амідотризоєвої (3,5- діацетиламіно-2,4,6-трийодбензойна кислота) – тріомбрину.

Тріомбрін (Triombrinum) мав високу токсичність і тому замість тріомбрину для застосування в якості рентгеноконтрастного засобу з 80-х років було запропоновано препарат тріомбраст (Triombrastum) (рис. 2), який представляє собою суміш натрієвої солі 2,4,6-трийод-3,5-діацетиламінобензойної кислоти та N-метилглюкамінової солі натрію у співвідношенні 1:7.

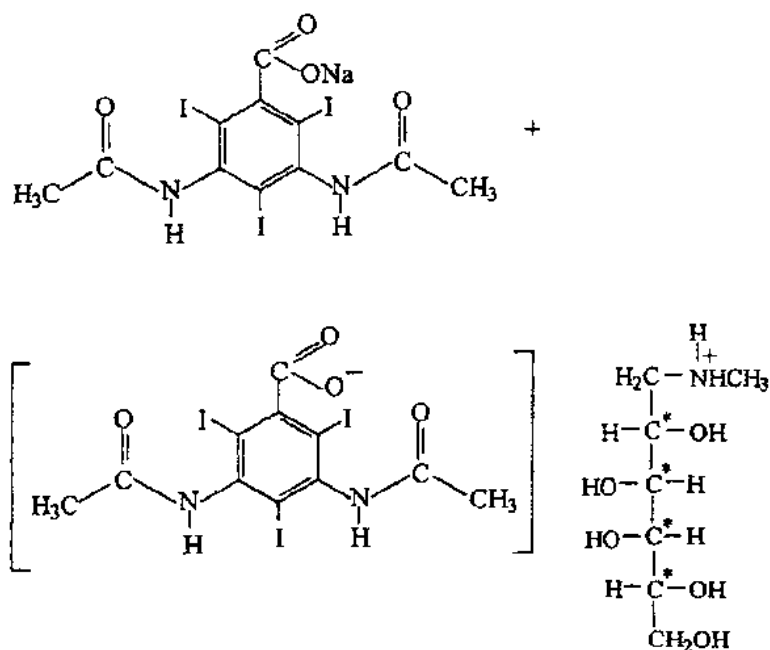


Рисунок 2. Структурна формула тріомбрасту.

З рисунку 2 видно, що тріомбраст – це розчин суміші натрієвої та N-метилглюкамінової солі амідотризоєвої кислоти, тобто до його складу входить тріомбрін у вигляді натрієвої солі.

Синтез N-метилглюкаміну або меглюміну речовини проводиться шляхом каталітичного відновного амінування глюкози [3].

N-метилглюкамін широко застосовується як складова частина ін'єкційних розчинів діагностичних рентгеноконтрастних препаратів, саме для поліпшення властивостей тріомбразу до його складу введена ця речовина.

В даному діагностичному засобі меглюмін підвищує розчинність активно діючої речовини – амідотризоату, та покращує загальну переносимість препарату. При застосування тріомбразу в організмі людини рідше проявляються побічні ефекти з боку серцево-судинної системи.

Згідно з літературними даними [4, 5], суміш амідотризоату натрію та амідотризоату меглюміну найкращим чином задовольняє вимоги рентгенологів, забезпечує отримання зображення високої якості, дозволяє дотримуватися потрібної швидкості внутрішньосудинного введення та зберігає достатню безпечність препарату.

Препарат Тріомбразт (60% і 76% розчини натрію амідотризоат) випускається ПАТ «Фармак» з 1980 р. Застосовується при кардіоангіографії, аортографії, селективній ангіографії та урографії – рентгено-контрастного дослідження функції нирок і сечовивідних шляхів, яке застосовується для діагностики більшості урологічних захворювань.

Для рентгенографії жовчних шляхів і жовчного міхура довгий час використовували білігност (рис. 3). Цей рентгеноконтрастний засіб є старішим, ніж два вище перелічені препарати. Його діюча речовина є динатрієва сіль біс-(3-карбоксі-2,4,6-трийоданіліду)-адипінової кислоти). Структурна формула білігносту представлена на рисунку 3. Отримують білігност шляхом йодування м-амінобензойної кислоти йодомонохлоридом з подальшим ацетилюванням трийодамінобензойної кислоти оцтовим ангідридом або взаємодією дихлорангідриду адипінової кислоти з 2,4,6-трийод-3-аміно-бензойної кислоти в середовищі безводного хлорбензену.

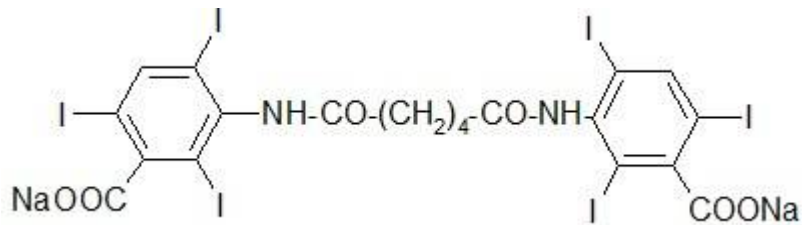


Рисунок 3. Структурна формула білігноста.

Білігност застосовують для контрастування жовчних шляхів в тих випадках, коли пероральна холецистографія неефективна або видалений жовчний міхур, а також при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (коли хворий не може прийняти контрастну речовину всередину). Попередньо перевіряють чутливість хворого до йоду. Препарат виводиться з організму протягом 2-3 діб [6], але білігност під час досліджень вступає у взаємодію з білками сироватки крові, що обумовлює його гепатотропність.

Через високу токсичність білігносту його використання для рентгенологічних досліджень в останні роки різко скоротилося.

Протипоказаннями для застосування рентгеноконтрастних препаратів: тріомбрину, тріомбрасту, білігносту та їх аналогів є гіперчутливість до діючої речовини та компонентів, тяжкі захворювання печінки, нирок, щитовидної залози, захворювання серця, вагітність та гострі запальні процеси у порожнині таза.

Висновки.

1. Водорозчинні трийодовані рентгеноконтрастні засоби відіграють ведучу роль в ангіо- та урографічних дослідженнях завдяки високій контрастуючій здатності. Їх дія зумовлена набагато більшим, в порівнянні з тканинами організму, коефіцієнтом поглинання рентгенівського випромінювання. Розглянуті в статті йодовмісні іонні органічні рентгеноконтрастні препарати були впроваджені в медичну практику до 1969 року та представляють собою солі, дисоційовані в водних розчинах, добре розчинні, але їх іонний характер

обумовлює ряд побічних ефектів: гіпотонію, нефропатію, збільшення проникності капілярів. Токсичність препаратів значно зменшується при введенні імуностимулюючого засобу N-метилглюкаміну.

2. Були проведені експериментальні порівняльні дослідження гострої токсичності, алергенності і порівняльне клінічне випробування препарату Тріомбраст – 60% і 76% розчини, виготовленого із субстанції фірми «Justesa Jmagen SA» (Іспанія) та препарату порівняння (Урографін – 60% і 76% розчини виробництва фірми «SCHERING», Німеччина). За результатами експериментальних порівнянь зазначені препарати за якісним і кількісним складом, за фізико-хімічними та фармакологічними властивостями ідентичні, малотоксичні та добре переносяться хворими [7].

3. Останнім часом тріомбраст, урографін та ін. РКП з різними наповнювачами використовуються для створення нових рентгеноконтрастних сумішей для діагностики різних хвороб: наприклад, рентгеноконтрастна суміш для дослідження слезовідвідних шляхів [8], для проведення бронхографії у дітей [9], для діагностики варикозної хвороби судин малого тазу у жінок [10], для миттєвого рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини [11] тощо.

4. Зараз попит на рентгеноконтрастні засоби досить високий, що призводить до синтезу все нових і нових йодовмісних препаратів, а також відомі РКР знайшли своє застосування у створенні сучасних рентгеноконтрастних сумішей для рентгенодіагностики.

5. Розробка інноваційних методів дослідження, їх впровадження в технологію і виробництво рентгеноконтрастних лікарських засобів не втрачають своєї актуальності та мають перспективний напрямок в майбутньому.

Список літератури

1. Линденбратен, Л. Д. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии): учебник для медицинских вузов / Л. Д. Линденбратен, И. П. Королюк. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: Медицина, 2000. – 671 с.
2. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T. et al. (1990) Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, 175(3): 621–628.
3. Авт. свид. SU № 1640860. - 08.12.1990. - А1 В 01 J 29/12.C07H 5/06 Катализатор для получения N-метилглюкамина / В. М. Белоусов, Т. А. Пальчевская, Л. А. Зюзя, В. Я. Юрьев, В. Д. Богдан.
4. Шимановский, Н.Л. Контрастные средства: рук. по рацион. применению (ru).М.: ГЭОТАР-Медиа,2009.- 464с. ISBN 978-5-9704-1270-1.
5. Сергеев П.С., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. (1993) Контрастные средства. Медицина, Москва, 256 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства, ч. 2, , М., 1972, с. 525.
7. Аптека № 47(318) 03.12.2001 Сравнительное исследование препарата Триомбраст <https://www.apteka.ua/article/12455>
8. Патент 37825 Рентгеноконтрастна суміш для дослідження слезовідвідних шляхів / Троянов Д. П., Риков С. О., Барінов Ю. В.; Опубл. 10.12.2008.
9. Патент 79878 Спосіб одержання контрастного препарату для проведення бронхографії у дітей за Добровольським О.В. Опубл. 25.07.2007.
10. Патент №2428918, RU. Способ диагностики варикозной болезни вен малого таза у женщин / С. Г. Гаврилов. - Заявл. 14.04.2010; опубл. 20.09.2011.
11. Заявка на изобретение № 2004104778, RU. Способ комплексного одномоментного рентгенологического исследования органов брюшной полости / А. А. Тихонов. - Заявл. - 19.02.04; опубл. 27.07.05.