



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106738** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61P 7/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2011 10255**  
(22) Дата подання заявки: **22.08.2011**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.10.2014**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.02.2013, Бюл.№ 4**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2014, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):  
**Крижна Світлана Іванівна (UA),  
Березнякова Алла Іллівна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,**  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Вплив препаратів заліза та триметазидину на вміст CD40 ліганду, ендотеліну-1 та 6-кето-простагландину у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією / В. В. Сиволап, О. В. Назаренко // Запорж. мед. журн. - 2008. - № 5. - С. 60-64  
UA 22783 U, 25.04.2007  
RU 2245146 C1, 27.01.2005  
Компендиум 2008 - лекарственные препараты. Под ред... В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, К.: Морион, 2008. - Т.2. - С. 166; .С.-144; С.Л.-1134; С.-249  
Смирнов А. В., Зарубина И. В., Криворучко Б. И., Миронова О. П. Влияние триметазида на метаболизм мозга при острой ишемии осложнённой гипоксией // Бюл. эксп. биол. и мед. 2000. - Т. 129. - № 2. - С. 142-144

**(54) СПОСІБ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузей медицини та фармації, а саме до способів корекції кисневої недостатності, зокрема гемічної гіпоксії, шляхом застосування фармакологічних засобів. Спосіб корекції гемічної гіпоксії за винаходом передбачає призначення предукталу у дозі 1 мг/кг на добу протягом 10 днів.

UA 106738 C2



Винахід належить до медицини та фармації, а саме до способів корекції кисневої недостатності, зокрема гемічної гіпоксії, шляхом застосування фармакологічних засобів.

Гіпоксія або кисневе голодування тканин - типовий патологічний процес, що виникає внаслідок недостатнього постачання тканин киснем або порушення засвоєння його тканинами.

Гіпоксія при патологічних процесах в організмі поділяється на дихальну, циркуляторну, тканинну, гемічну (кров'яну) [1]. Гемічна гіпоксія виникає внаслідок зменшення кисневої ємності крові, яка втрачає здатність зв'язувати, переносити і віддавати кисень. Лікування і профілактика кисневої недостатності проводиться з урахуванням причини, що викликає гіпоксію, тобто в залежності від типу гіпоксії. У клінічній практиці найчастіше зустрічаються змішані форми гіпоксії, які потребують застосування комплексу лікувально-профілактичних засобів. Однією з основних патогенетично обґрунтованих груп є препарати з загальною назвою антигіпоксанти. Ці засоби покращують утилізацію організмом кисню, що циркулює, зменшують потребу в ньому органів і тканин, тим самим сприяючи зменшенню гіпоксії та підвищенню стійкості організму до кисневої недостатності.

Велику роль у боротьбі з гіпоксією відіграють також антиоксиданти, які сполучають, як правило, антирадикальну дію та вплив на перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) з антигіпоксичною активністю.

Відомі способи корекції гіпоксії з використанням антигіпоксантів прямої дії, таких як, оліфен, натрію оксибутират, мексидол та інші.

Оліфен [2] проявляє антигіпоксичну активність, підвищує активність тканинного дихання при гіпоксичних станах. Оліфен у формі таблеток по 0,5 г або 7 % розчину в ампулах по 2 мл призначають для підвищення працездатності організму при підвищених навантаженнях і при несприятливих умовах (кліматичних та ін.), при розумовому та фізичному перенапруженні, а також при хронічних захворюваннях легенів, хронічній недостатності кровообігу та інших захворюваннях, що супроводжуються гіпоксією.

Натрію оксибутират [3] є натрієвою сіллю  $\gamma$ -оксимасляної кислоти (ГОМК), яка, в свою чергу, за хімічною будовою і фармакологічним властивостям споріднена до  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). В медицині використовується як засіб неінгаляційної анестезії, має сноотворну, седативну, центральну міорелаксуючу, антигіпоксичну, ноотропну і протишокову дію. Активує обмінні процеси у тканинах мозку, серця, сітківці очей, підвищує їх стійкість до гіпоксії. Поліпшує скорочувальну здатність міокарда, мікроциркуляцію, клубочкову фільтрацію (стабілізує функцію нирок в умовах крововтрати). Препарат проявляє ефект ноотропної активності. З побічних ефектів слід зазначити психічні розлади (подібні алкогольному сп'янінню), у великих дозах викликає сонливість, легко виникає передозування, пригнічує виділення клітинами головного мозку дофаміну, стимулює виділення гормону роста та пролактину, викликає релаксацію скелетної мускулатури.

Мексидол [3] належить до гетероароматичних антиоксидантів, який є інгібітором вільнорадикальних процесів і мембранопротектором, має антигіпоксичну, антистресорну, ноотропну, протисудомну і анксиолітичну дії. Широкий спектр фармакологічної дії включає: підвищення резистентності організму до впливу різних негативних факторів (шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу, та інтоксикації алкоголем і антипсихотичними засобами (нейролептиками)). Препарат поліпшує мозковий метаболізм і кровопостачання головного мозку, мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, гальмує агрегацію тромбоцитів. Стабілізує мембрани формених елементів крові (еритроцитів і тромбоцитів), зменшує рівень загального холестерину і ліпопротеїдів низької щільності у сироватці крові. В умовах гіпоксії викликає компенсаторну активацію аеробного гліколізу і зменшує пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса з підвищенням рівня АТФ і креатинфосфату, активацією енергосинтезуючої функції мітохондрій, стабілізує клітинні мембрани. З побічних ефектів відзначені нудота, сухість слизової оболонки ротової порожнини, алергічні реакції, сонливість, порушення процесу засинання, відчуття тривоги, емоційна лабільність, дистальний гіпергідроз, головний біль, порушення координації рухів, підвищення або зниження артеріального тиску.

Спільним недоліком відомих способів фармакокорекції гіпоксичних станів із застосуванням наведених засобів є їх низька ефективність у випадках гемічної гіпоксії. У випадках важкого стану хворого або як надання невідкладної допомоги для корекції гемічної гіпоксії використовують переливання крові або еритроцитарної маси.

З приводу виникнення гемічної гіпоксії представляє інтерес група гетерогенних, спадково обумовлених захворювань, основою яких є порушення біосинтезу гему та накопичення в організмі порфіринів та/або їх попередників під загальною назвою порфірії. 85 % гему синтезується еритроїдними клітинами, інші - в печінці та інших тканинах. Синтез гему відбувається у 8 етапів, кожен з яких каталізується відповідним ферментом. Для кожного виду

порфірії характерна недостатність одного з цих восьми ферментів хімічного ланцюга. Внаслідок ферментативного блока та відносної недостатності кінцевого продукту відбувається накопичення проміжних продуктів синтезу. Накопичення порфіринів та їх попередників відбувається максимально (це не виключає інші тканини) в печінці або кістковому мозку та

5 приводить до розвитку поширеної клінічної симптоматики з чотирьох синдромів: вегетативного (частіше абдомінального), психічного, рухливого та чуттєвого. Кожна з цих форм порфірії (групи хвороб) має різний патогенез, клінічні прояви, прогноз та потребує різні терапевтичні заходи. Велике значення мають зміни з боку тканини крові, при цьому ступінь анемії різко варіює. Основною патогенетичною ланкою цієї групи захворювань, що поєднує всі різноманітні

10 порушення, є спотворення синтезу гему, та, як наслідок, гіпоксична недостатність тканин організму. Тому визначення етапу поломки синтезу гему або іншої причини підвищення його фракцій в крові та сечі має принципове значення для подальшого терапевтичного коректування даної патології. Але препаратів, які здатні налагодити недостатність ферментативної активності, наразі не існує, що унеможлиблює проведення етіологічної терапії. Симптоматична терапія

15 повинна поєднувати не тільки застосування описаної вище терапії у випадку гемічної гіпоксії, але і застосування антигіпоксантів різної дії.

Задача винаходу полягає у створенні способу корекції гемічної гіпоксії при новому застосуванні відомого фармацевтичного засобу.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі корекції гемічної гіпоксії шляхом

20 призначення у комплексному лікуванні антигіпоксичного засобу, як останній, згідно з винаходом, призначають предуктал у дозі 1 мг/кг/добу протягом 10 днів.

Предуктал (триметазидін) [3] відомий як антиангінальний та антиішемічний засіб, що широко застосовується у кардіології, отоларингології, офтальмології. Предуктал нормалізує енергетичний метаболізм клітин, які постраждали внаслідок гіпоксії або ішемії. Підтримує

25 енергетичний метаболізм серця і нейросенсорних органів. Безпосередньо впливає на кардіоміоцити і нейрони головного мозку, оптимізує їх метаболізм і функцію. Цитопротекторний ефект обумовлений підвищенням енергетичного потенціалу, активацією окислювального декарбоксилування та раціоналізацією споживання кисню (посилення аеробного гліколізу і блокада окиснення жирних кислот). В умовах ацидозу нормалізує функціонування іонних

30 мембран, запобігає накопиченню  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^{+}$  в кардіоміоцитах, нормалізує внутрішньоклітинну концентрацію  $\text{K}^{+}$ . Запобігає пошкодjuвальній дії вільних радикалів, зберігає цілісність клітинних мембран, запобігає активації нейтрофілів в зоні ішемії, подовжує тривалість електричного потенціалу, зменшує прояви ішемічних пошкоджень міокарда.

Авторами вперше було досліджено ефективність предукталу для корекції гемічної гіпоксії у

35 відповідності з заявленим способом, всі ознаки якого визначені експериментальним шляхом.

Сукупність ознак заявленого способу є новою, невідомою з джерел інформації.

Винахід здійснюють наступним чином. Хворому, що страждає на гемічну гіпоксію, у комплексному лікуванні (антиоксиданти, мінерало- та вітамінотерапія, оксигенація та ін.)

40 призначають предуктал у дозі 1 мг/кг ваги хворого на добу протягом 10 днів.

При гемічній гіпоксії предуктал проявив високий профілактичний і лікувальний ефект за рахунок стабілізації енергетичного метаболізму в клітинах та підтримання належного рівню аденозинтрифосфату всередині клітин.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Вивчення ефективності застосування предукталу при корекції гемічної гіпоксії у

45 відповідності з заявленим способом було здійснено у дослідях на лабораторних тваринах. Дослідження були проведені на різних моделях гіпоксії: гістотоксичної, гіпобаричної, нормобаричної та гемічної у порівнянні з інтактними тваринами і з препаратами порівняння натрію оксибутиратом і мексидолом.

Антигіпоксичну ефективність при попередньому профілактичному введенні предукталу

50 (внутрішньошлунково) в порівняльному аспекті вивчали на нелінійних білих мишах різної статі 18-22 г на експериментальних моделях: гострої гіпобаричної гіпоксії (піднімали тварин на висоту 11000 м зі швидкістю 50 м/с в апараті Комовського), гострої нормобаричної гіперкапнічної гіпоксії (розміщували тварин у термокамері об'ємом 200 мл), гострої гемічної гіпоксії (підшкірно вводили нітрит натрію у дозі 200 мг/кг), гістотоксичної гіпоксії (внутрішньоочеревинно натрію нітропрусид у дозі 25 мг/кг). Для кожної серії експерименту використовували 2 групи тварин (по 10 в кожній): 1 - група тварин у стані гіпоксії, яким вводили предуктал або препарат порівняння,

55 2 група - тварини у стані гіпоксії, які отримували розчин хлориду натрію (контроль). Дані дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив предукталу та препаратів порівняння на показники тривалості життя тварин в умовах різних видів гіпоксії

Препарат або фізіологічний розчин	Хвилини			
	Гемічна гіпоксія	Гостра нормобарична гіперкапічна гіпоксія	Гостра гіпобарична гіпоксія	Гостра гістотоксична гіпоксія
Предуктал	29,6±2,1*	26,6±2,1*	12,9±2,9*	21,02±2,3*
Контроль	12,1±0,72	13,5±0,7	6,32±0,9	6,41±0,35
Оксибутират натрію	25,3±0,12*	27,3±2,2*	18,9±1,8*	27,8±1,44*
Мексидол	21,51±1,32*	24,5±47*	16,9±2,11*	22,4±2,51*

Примітка: \* p<0,05 відносно до контролю

Аналіз отриманих даних свідчить, що предуктал є найбільш ефективним на моделі гемічної гіпоксії: він перевищував показники контрольної групи у 3,2 рази та перевищував показники антигіпоксичної активності в інших піддослідних групах: на 23 % у порівнянні з мексидолом та 12 % у порівнянні з оксибутиратом натрію.

Таким чином, проведені дослідження показали, що предуктал може бути використаний у комплексній терапії лікування саме гемічної гіпоксії

Приклад 2. Двом групам, хворих на лабораторно підтверджену гемічну гіпоксію внаслідок професійного контакту з токсичними речовинами, разом з вітамінотерапією в якості патогенетичного лікування призначено предуктал у дозі 1 мг/кг протягом 10 днів (група А) та мексидол у дозі 100 мг/кг протягом 10 днів (група В).

Аналіз проведених лабораторних досліджень після лікування означених груп хворих показав, що у групі А показники з боку червоної крові (кількість еритроцитів та гемоглобіну) були більш стабільними, кількість еритроцитів та гемоглобіну достовірно збільшилась на 23 % у порівнянні з групою В. Проведені дослідження показали переваги застосування предукталу в умовах хронічної гемічної гіпоксії.

Таким чином, заявлено спосіб фармакокорекції гемічної гіпоксії шляхом призначення у комплексному лікуванні антигіпоксичного засобу, який відрізняється тим, що як останній призначають предуктал у дозі 1 мг/кг на добу протягом 10 днів. Дослідження довели ефективність заявленого способу.

Джерела інформації:

1. Фармацевтична енциклопедія. Київ, Моріон, 2005, С.220-221.

2. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Пособие для врачей. 14-е издание, Москва, ООО "Новая волна", Издательство С.Б. Дивов, 2002, Т.2, С. 182,187.

3. Компендиум 2008 - лекарственные препараты. Под ред... В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, Киев, Морион, 2008, Т.2, С. 166; С.С.-144; С.Л.-1134; С.С.-249.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб фармакокорекції гемічної гіпоксії шляхом призначення у комплексному лікуванні антигіпоксичного засобу, який **відрізняється** тим, що як останній призначають предуктал у дозі 1 мг/кг на добу протягом 10 днів.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601