



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37461 (13) A

(51) 6 A61K31/52

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКАРСЬКОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПОКСІЇ ЗАМКНУТОГО ПРОСТОРУ

(21) 99010135

(22) 10.01.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Лук'янчук Віктор Дмитрович, Савченкова Лариса Василівна, Белоусова Ірина Петрівна

(73) Луганський державний медичний університет

(57) Спосіб лікарської профілактики гіпоксії замкнутого простору за допомогою лікарських засобів, який відрізняється тим, що як лікарський засіб застосовують пентоксифілін, який вводять в дозі 200 мг перорально 3 рази на добу протягом 3 днів, а в подальшому протягом 7 днів по 100 мг 3 рази на добу.

Винахід відноситься до медицини, а саме до рішення питань лікарської профілактики гіпоксичних станів, що розвиваються при впливі на організм гіпоксичної гіпоксії в поєднанні з гіпертермією, що має місце у гірників, робітників очисного вибою глибоких вугільних шахт і коксохімічного виробництва.

Умови праці даної категорії робітників характеризуються комплексом чинників, що виявляють несприятливий вплив на організм. В глибоких вугільних шахтах (1000 м і більш) люди працюють в умовах мікроклімату з температурою робітничої зони 30...40°C, відносною вологістю 80-90% і низьким рівнем кисню у вдиханому повітрі (12-15 об.%), що до того же посилюється виділенням рудникових газів. Ці чинники грають також першочергову роль і в аварійних ситуаціях, які виникають на означених промислових підприємствах, що призводить до тривалої втрати працездатності, інвалідності, а інколи і до смертельних результатів.

Існує відомий аналогічний спосіб профілактики за допомогою лікарських засобів порушень, що виникають при впливі на організм таких несприятливих чинників мікроклімату робітничої зони, як висока температура і низький рівень кисню у вдиханому повітрі (див.: Лук'янчук В.Д. та ін. Спосіб підвищення ефективності фармакотерапії гіпоксичного синдрому у робітників вугледобувного та вуглепереробного виробництва. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. - Луганськ, 1997. - С. 2). Він полягає у тому, що з метою попередження виникнення патологічних змін у робітників глибоких вугільних шахт, а також для поліпшення функціонального стану організму працюючих, запропоновано призначати один з представників групи блокаторів кальцієвих

каналів - верапаміл в дозі 120 мг 3 рази на добу терміном 7 днів.

Засіб в терапевтичних дозах не викликає побічних ефектів і ускладнень, покращує загальне самопочуття робітників, зменшує деякі патологічні зміни, що спостерігаються при гіпоксичному синдромі і вибраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відносяться: 1) відносно низька фармакотерапевтична ефективність у людей, працюючих в умовах зниженого змісту кисню і високої температури повітря робітничої зони; 2) наявність протипоказань для застосування верапамілу у осіб з гіпотонією, вегето-судинною дистонією по гіпотонічному типу, міокардитами, різноманітними виглядами блокад серця, за наявності яких прийом препарату призведе до погіршення стану, що зв'язане зі зниженням скорочувальній спроможності міокарду і погіршенням проведення імпульсів по провідній системі серця; 3) необхідність прийому даного лікарського засобу тільки під контролем лікаря і небезпека передозування препарату при його прийомі в амбулаторних умовах, що може призвести до гіпотонії, зниженню скорочувальній спроможності міокарду; 4) спроможність препарату викликати алергічні реакції.

В основу винаходу поставлено задачу розробити і запропонувати високоефективний патогенетичний засіб профілактики гіпоксії замкнутого простору, що виникає на тлі перегріву, який досягається шляхом призначення пентоксифіліну перорально в дозі 200 мг 3 рази на добу протягом 3-х днів, а в подальшому протягом 7 днів по 100 мг 3 рази на добу та забезпечує підвищення в тканинах рівня ендogenousного протектору гіпоксії - циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), зберігання активності компонентів антиоксидантної системи (каталази), а також попередження активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та на-

копичення високоагресивних продуктів ПОЛ (гідроперекисів, дієнових кон'югатів, ТБК-продуктів) в тканинах організму у осіб, які наражалися на вплив високої температури в умовах низького змісту кисню в повітрі робітничої зони.

Запропонований спосіб заснований на результатах клінічних спостережень за 34 хворими в віці від 30 до 55 років, що по тій або іншій причині наражалися на вплив гіпоксичної гіпоксії з перегрівом і мали явні признаки гіпоксичного синдрому. Всі хворі, незалежно від віку і патологічного стану, були поділені на дві групи: 1-а група - 18 хворих, 2-а група - 16 хворих. Хворі першої групи одержували лікування в відповідності з запропонованим засобом, а другої групи - згідно з існуючим засобом (прототип).

Наведені в табл. 1 результати досліджень переконливо свідчать про те, що спосіб, який пропонується для профілактики порушень, які виникають при гіпоксії замкнутого простору, має істотні переваги перед прототипом, які полягають передусім в вірогідному зниженні змісту основних компонентів процесу перекисного окислення ліпідів, що оцінюються по рівню дієнових кон'югатів і ТБК-активних продуктів в крові, а також у підвищенні змісту і активності основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму, про стан якої судили по активності одного з основних ферментів антиоксидантної системи - каталази і по показникам перекисної резистентності еритроцитів.

Теоретичним обґрунтуванням доцільності і ефективності застосування пентоксифіліну (тренталу) для профілактики порушень, що виникають при впливі на організм гіпоксичної гіпоксії на тлі перегріву, можуть служити дані літератури (див.: Буравкова Л.В. и др. Эффекты гипоксии на фосфолипидный обмен и аденилатциклазную систему в культивируемых эндотелиальных клетках // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - № 5. - С. 464-466), згідно з яким вплив на організм гіпоксичної гіпоксії призводить до збільшення в тканинах рівня циклічного аденозиномонофосфату - одного з посередників в передачі внутрішньоклітинного сигналу зовні клітини на ядро за аденилатциклазним шляхом, що виконує роль ендогенного протектора гіпоксії у зв'язку з висловленими судиннорозширювальними властивостями, спроможністю посилювати процеси енергоутворення, синтезу РНК і білка, що в кінцевому підсумку забезпечує прискорення адаптації організму до іншого кисневого режиму. Крім того, в дослідженнях останніх років показано, що одним з основних аспектів патогенезу гіпоксичного синдрому, який розвивається на тлі перегріву, є активація процесів ПОЛ: підвищення змісту продуктів ПОЛ в тканинах організму і, водночас, зниження кількості і активності компонентів антиоксидантної системи, бо їхнє використання прискорено, а додаткове надходження недостатньо із-за порушень мікроциркуляції і проникності субклітинних мембран. Окрім цього, в крові відзначається підвищення рівня продуктів циклооксигеназної гілки метаболізму арахідонової кислоти - простагландинів (в частковості, простагландину E_2), які володіють прогіпоксантними властивостями (див.: Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Фармакологическая коррекция эффектов простагландинов и лейкотриенов в

условиях экспериментальной шахтной травмы. Акт. проблемы экол. иммунологии и инф. патологии промышленного региона Донбасса. - К. - Луганск, 1994. - С. 43).

Таким чином, вплив на організм гіпоксичної гіпоксії з гіпертермією супроводжується зрушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в сторону збільшення вироблення і накопичення продуктів ліпідперекислення в органах і тканинах, а також активацією метаболізму арахідонової кислоти з накопичуванням відомих прогіпоксантів (простагландинів), які викликають деструкцію клітинних та субклітинних мембран, порушуючи їхню проникливість, функціонування мембранозв'язаних ферментних систем і компартменталізацію метаболічних процесів аж до загибелі клітини.

Враховуючи складність динаміки порушень, що виникають при впливі на організм гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії, зрозуміла необхідність розробки теоретично обґрунтованих підходів до питань фармакологічної корекції гіпоксичного синдрому з урахуванням молекулярних механізмів розвитку даного патологічного стану.

Доцільність застосування в цих умовах і перевага у порівнянні з прототипом пентоксифіліну зумовлена особливостями його фармакодинаміки, в тому числі механізмів фармакотерапевтичної дії. Відомо, що одним з основних аспектів механізму чинності пентоксифіліну є його спроможність гнобити фосфодієстеразу цАМФ, що призводить до підвищення в тканинах рівня даного месенджера (див.: Крылов Ю.Ф., Карамышева Е.И. Лекарственные средства - производные ксантина // Фармакол. и токсикол. - 1991. - Т. 54. - № 5. - С. 72-77). Крім того, в літературі останніх років з'явилися відомості про антиоксидантні властивості препарату, які зв'язані з його спроможністю інгібувати ПОЛ в клітинних біомембранах (див.: Freitas J.P., Filipe P.M. Pentoxifylline. A hydroxyl radical scavenger // Biol. Trace Elem. Res., 1995, v. 47, № 1-3, p. 307-311). Даний препарат відомий також як ефективний інгібітор синтезу простагландинів E_2 і E_{2a} . Окрім цього, у вивчаємих умовах важливе значення мають антиагрегантні властивості препарату.

Експериментальним підтвердженням переваг пентоксифіліну як антигіпоксанта над прототипом при гіпоксичному синдромі служать результати біохімічних досліджень, наведені в табл. 2-5. Дослідження проведені на щурах лінії Вістар масою 180...220 г. Моделювання гіпоксичного синдрому проводили в спеціально розробленій нами камері, де зміст кисню складав 6 об.%, а температура повітря - 42...44°C.

Дослідження проводили на 4 групах тварин. 1 групу складали інтактні щури. Тварини 2 групи наражалися на гострий вплив гіпоксії і гіпертермії на протязі 15 хв одноразово та служили контролем. Тваринам 3 групи за 1 годину до приміщення в камеру внутрішньочеревино вводили пентоксифілін в вигляді 2% розчину в дозі 120 мг/кг. Щури 4 групи за 2 год до посадки в камеру одержували верапаміл в дозі 120 мг/кг. Визначення вивчаємих показників проводили в динаміці: через 6 і 24 год після впливу на організм гіпоксії з перегрівом.

Проведені дослідження по вивченню рівня цАМФ в сироватці крові експериментальних тварин показали, що застосування пентоксифіліну з профілактичною метою призводить до значного і вірогідного збільшення змісту цього посередника у даному біосубстраті, що сприяє підвищенню адаптаційних можливостей організму і покращує клінічну картину течії гіпоксичного синдрому.

Дослідження по вивченню динаміки зміни рівня продуктів ПОЛ в крові дозволили встановити, що профілактичне застосування пентоксифіліну в значному ступені попереджає, а в деяких випадках повністю нормалізує утворення і накопичування в тканинах організму як проміжних продуктів ПОЛ - гідроперекісесей, так і кінцевих продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою в усі терміни дослідження (через 6 і 24 год після витягу тварин з камери). До того ж з таблиць, в яких наведені результати досвіду, явно видні переваги в чинності пентоксифіліну по відношенню до лікарських засобів, що пропонуються і використовуються в прототипі.

Враховуючи, що стан антиоксидантно-прооксидантної рівноваги організму характеризується, з одного боку, інтенсивністю течії реакцій ліпідперекислення, а з іншої - станом антиоксидантної системи організму, нами вивчені деякі показники стану окремих компонентів антиоксидантної системи в вивчаємих умовах експерименту.

Доведено, що застосування пентоксифіліну при впливі на організм гострої токсичної гіпоксії в поєднанні з гіпертермією попереджає зниження активності одного з основних компонентів антиоксидантної системи - каталази в усі терміни дослідження. Крім того, зміст в крові загальної кількості

сульфгідрильних груп у тварин, яким вводили пентоксифілін з профілактичною метою вірогідно вище, ніж у контрольних тварин. Окрім цього, виявлений також сприятливий вплив даного препарату на перекисну резистентність мембран еритроцитів при гіпоксії замкнутого простору. При аналізі впливу пентоксифіліну на стан антиоксидантної системи організму встановлена вірогідна перевага засобу, який пропонується, у порівнянні з прототипом, що видно з табл. 3 і 4. Крім того, відзначене значне зменшення рівня простагландину E_2 в плазмі крові тварин, які наражалися на вплив гіпоксії в поєднанні з перегрівом і одержували з профілактичною метою пентоксифілін.

Таким чином, результати досліджень впливу пентоксифіліну на окремі показники стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги при гіпоксичному синдромі свідчать про те, що цей препарат має істотну перевагу у порівнянні з прототипом, володіє більш висловленими антиоксидантними властивостями і здатний попереджати порушення окислювального гомеостазу організму при впливі гіпоксії. Крім того, препарат збільшує зміст в крові одного з ендогенних протекторів гіпоксії - цАМФ, водночас знижуючи рівень продукту циклооксигеназної гілки метаболізму арахідонової кислоти - простагландину E_2 , що має істотне значення в адаптації організму до гіпоксичних умов. Отримані експериментальні дані вказують на високу ефективність препарату як антигіпоксанта з висловленими антиоксидантними властивостями, і можуть бути використані в клінічних дослідженнях по оптимізації лікарської профілактики і фармакотерапії патологічного стану, що виникає при впливі на організм гіпоксичної гіпоксії на тлі перегріву.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка впливу пентоксифіліну і прототипу (верапаміл по 120 мг 3 рази на добу) на деякі показники стану ПОЛ і антиоксидантної системи після курсу медикаментозної профілактики гіпоксичного синдрому

Вивчаємий показник	Значення показника			
	Пентоксифілін		Прототип	
	До признач.	Після признач.	До признач.	Після признач.
Дієнові кон'югати, ммоль/л	1,630±0,080	0,902±0,050*	1,278±0,072	1,113±0,063
ТБК – продукти, нмоль/л	98,3±4,31	45,1±1,30*	84,2±3,11	67,3±4,12*
Каталаза, мкат/л	18,4±0,81	21,7±0,73*	18,9±0,79	20,01±0,81
Перекисна резистентність еритроцитів, % гемолізу	13,4±0,42	9,8±0,24*	13,9±0,70	13,0±0,69

* - різниця вірогідна у порівнянні з показниками, що реєструються до призначення лікарських препаратів.

Таблиця 2

Зміст цАМФ (пг/пробу) в плазмі крові щурів з гіпоксичним синдромом при застосуванні пентоксифіліну (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Інтактні тварини	Терміни дослідження (в годинах)	
			1	6
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M ±m	14,33 1,4	14,33 2,10	21,5* 3,4
Профілактичне використання пентоксифіліну	M ±m		19,7 3,9	42,5 * ** 4,3

* - різниця вірогідна у порівнянні з інтактними тваринами.

** - різниця вірогідна у порівнянні з контролем в відповідні терміни дослідження.

n - кількість тварин.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка впливу пентоксифіліну і прототипу на стан ПОЛ при гіпоксичному синдромі (n=8)

Група тварин	Стат. показник	Інтактні тварини	Терміни дослідження (в годинах)	
			6	24
Гідроперекиси (ум.од.)				
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M	4,3	8,0*	4,7
	±m	0,25	0,46	0,24
Профілактичне використання верапамілу (прототип)	M		5,6 * **	5,0
	±m		0,23	0,20
Профілактичне використання пентоксифіліну	M		5,31***	4,62
	±m		0,23	0,20
ТБК - продукти (нмоль/л)				
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M	98,6	116,5*	99,3
	±m	3,41	2,70	4,01
Профілактичне використання верапамілу (прототип)	M		112,18*	100,43
	±m		5,04	5,18
Профілактичне використання пентоксифіліну	M		89,74 ** ***	97,3
	±m		3,63	3,70

* - різниця вірогідна у порівнянні з інтактними тваринами.

** - різниця вірогідна у порівнянні з контролем в відповідні терміни дослідження.

*** - різниця вірогідна у порівнянні з прототипом.

n - кількість тварин.

Таблиця 4

Порівняльна оцінка впливу пентоксифіліну і прототипу на деякі показники стану антиоксидантної системи організму при гіпоксичному синдромі (n=8)

Група тварин	Стат. показник	Інтактні тварини	Терміни дослідження (в годинах)	
			6	24
Сульфгідрільні групи (нмоль/л)				
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M	2,01	1,74*	1,95
	±m	0,08	0,17	0,13
Профілактичне використання верапамілу (прототип)	M		2,27 * **	2,04
	±m		0,11	0,07
Профілактичне використання пентоксифіліну	M		2,56 * ** ****	2,09
	±m		0,11	0,07
Каталаза (мкат/л *10 ³)				
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M	208,13	115,70*	141,12
	±m	15,1	5,03	6,80
Профілактичне використання верапамілу (прототип)	M		180,27 **	203,7 **
	±m		5,7	10,6
Профілактичне використання пентоксифіліну	M		227,44 *****	208,95 **
	±m		10,95	13,22
Перекисна резистентність еритроцитів (% гемолізу)				
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M	9,85	12,9*	10,4*
	±m	0,20	0,83	0,20
Профілактичне використання верапамілу (прототип)	M		11,73*	10,2
	±m		0,60	0,42
Профілактичне використання пентоксифіліну	M		11,0 * **	10,0
	±m		0,51	0,43

* - різниця вірогідна у порівнянні з інтактними тваринами.

** - різниця вірогідна у порівнянні з контролем в відповідні терміни дослідження.

*** - різниця вірогідна у порівнянні з прототипом.

n - кількість тварин.

Таблиця 5

Зміст простагландину E2 (пг/пробу) в плазмі крові щурів з гіпоксичним синдромом при застосуванні пентоксифіліну (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Інтактні тварини	Терміни дослідження (в годинах)	
			6	24
Вплив гіпоксії і гіпертермії	M ±m	17,3 1,6	66,1* 9,05	40,8* 3,1
Профілактичне використання пентоксифіліну	M ±m		24,0 ** 4,3	15,9** 3,5

* - різниця вірогідна у порівнянні з інтактними тваринами.

** - різниця вірогідна у порівнянні з контролем в відповідні терміни дослідження.

n - кількість тварин.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
