



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14579 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 38/00
A61K 38/57 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ

1

(21) u200511588
(22) 06.12.2005
(24) 15.05.2006
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Дудко Олена Тарасівна

2

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА-
ЛЬНІСТЮ "ОЛФА"
(57) Засіб для лікування гострого порушення моз-
кового кровотоку, який містить пірацетам та гам-
ма-аміномасляну кислоту (аміналон) при співвід-
ношенні компонентів, г: 0.1-1.0:0.1-0.5.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме фармакології і може використовуватись для лікування гострого порушення мозкового кровотоку (ішемічного інсульту).

Відомий комплекс традиційних препаратів, які використовують для лікування ішемічного інсульту це - гіпотензивні, реополіглокін, серміон, гепарин, церебrolізін, актовегін [Жулев Н.М., Пустозеров В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. СПб, 2002.- С.181-193].

Відомий засіб "Церебрал" для лікування інсульту [Пат.№242999 С1, UA МПК7 A61K35/30, Опубл. 28.02.2000, Бюл.№1].

Не зважаючи на такий широкий арсенал препаратів, інсульт є грізним захворюванням, яке нерідко спричиняє смерть та супроводжується ускладненнями, в тому числі неврологічним дефіцитом. Поповнення арсеналу вітчизняних препаратів засобами церебропротекторної дії є однією з актуальних задач сучасної фармакології.

В основу корисної моделі поставлено завдання розширення арсеналу лікарських засобів для лікування ішемічного інсульту шляхом застосування відомого препарату за новим призначенням.

Поставлене завдання досягається тим, що в якості засобу для лікування гострого порушення мозкового кровотоку застосовують комплексний препарат, який містить пірацетам та гамма-аміномасляну кислоту [ГАМК] (аміналон) при співвідношенні компонентів, г: 0.1-1.0:0.1-0.5.

Даний препарат відомий як засіб для лікування амнезії, порушення мнестичних і розумових функцій, зниження вираженості неврологічних органічних симптомів і підвищення фізичної працездатності [Пат. №31845A UA, МПК6

A61K31/00,38/00,38/57, Опубл. 15.12.2000, Бюл.№7].

Застосування в якості засобу для лікування гострого порушення мозкового кровотоку стало можливим завдяки вивченню його властивостей та виявленню ефективної нейропротекторної дії при експериментальному гострому порушенні мозкового кровообігу (ГПМК) у щурів лінії Вістар. Гостре порушення мозкового кровообігу викликали односторонньою перев'язкою загальної сонної артерії. За контроль слугували несправжньо прооперовані тварини (робили розріз та зашивали тканини в ділянці шиї). В серії було по 6 тварин. Після виходу тварин з наркозу - давали препарати, які досліджувались. Комплексний засіб, який містить пірацетам та гамма-аміномасляну кислоту [ГАМК] (аміналон) призначали в дозі 600мг/кг перорально. Другій серії тварин в якості еталона порівняння вводили перорально таблетки пірацетаму в дозі 250мг/кг і аміналону в дозі 100мг/кг. Препарати вводили один раз на добу протягом 4 днів. На 4 добу тварини виводились з експерименту.

Перев'язка загальної сонної артерії супроводжувалась гальмуванням циклу Кребса, переключенням енергетичного обміну на гліколітичний шлях, зменшенням фонду макроергов, про що свідчило зниження рівня аденозін три фосфорної кислоти (АТФ), збільшення рівня лактату і зниження рівня пірувату та малату в ішемізованих тканинах головного мозку.

В контрольній групі на першу, другу, третю добу після ГПМК загинуло 50% тварини. В групі тварин, які отримували пірацетам, загинула 1 тварина за першу добу, в групі, яка отримувала аміналон загинуло стільки ж як і в контролі, в групі, яка

(19) UA (11) 14579 (13) U

отримувала комплексний засіб - всі тварини вижили. Дослідження неврологічного статусу тварин з використанням шкали Stroke-index C.P. McGrow показало, що даний засіб знижував прояви неврологічного дефіциту. Особливо яскраво ефект препарату проявився на четверту добу гострого порушення мозкового кровообігу.

Якщо в контрольній групі середній бал неврологічного дефіциту складав 7.96, то в групі, яка отримувала цей засіб - 4.89 (P 0.05).

Курсове призначення засобу призводило до покращення вуглеводно - енергетичного обміну. Результати наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив комплексного засобу, пірацетаму та аміналону на показники вуглеводно - енергетичного обміну в тканинах головного мозку щурів з експериментальним ГПМК на четверту добу спостереження

№ п	Група тварин Показники	Інтактна група	Тварини з ГПМК	Тварини з ГПМК+ аміналон	Тварини з ГПМК+ пірацетам	Тварини з ГПМК+ комплексний засіб
1	АТФ, мкмоль/г тканини	2,85±0,05	1,27±0,07	1,52±0,04	1,98±0,08*	2,17±0,04*
2	Лактат, мкмоль/г тканини	3,21±0,16	6,77±0,05	6,52±0,03	6,97±0,04	4,53±0,12
3	Піруват, мкмоль/г тканини	0,28±0,03	0,12±0,01	0,13±0,01	0,17±0,01 *	0,26±0,02*
4	Малат, мкмоль/г тканини	0,38±0,02	0,16±0,04	0,19±0,02	0,27±0,02	0,36±0,02*

* - достовірні розходження відносно контролю

Як видно з таблиці 1, під дією комплексного засобу спостерігалось збільшення вмісту АТФ на 70% (пірацетаму - на 55%). Таке збільшення продукції АТФ відбувається за рахунок інтенсифікації аеробних шляхів продукції енергії. Про це свідчить і збільшення рівня малата на 125%, а також рівня пірувата на 116%. Призначення пірацетаму призводило до утворення АТФ за рахунок активації анаеробного гліколізу з проявами лактоацидоза. Комплексний засіб обмежував подібну негативну дію пірацетаму знижуючи утворення лактату на 33% в порівнянні з контрольною групою і на 35% в

порівнянні з групою, яка отримувала пірацетам. Позитивна дія даного засобу на процеси біоенергетики в ішемізованому головному мозку пояснюється взаємодією потенціуючою дією пірацетаму і аміналону на компенсаторні функції ГАМК-шунта. Експериментальна терапія ГПМК аміналоном не мала впливу на процеси біоенергетики головного мозку.

Засіб, який містить пірацетам та гамма-аміномасляну кислоту [ГАМК] (аміналон) має антиоксидантну дію при експериментальному ГПМК.

Таблиця 2

Вплив комплексного засобу, аміналону і пірацетаму на показники антиоксидантної системи і вільно-радикального окислення в тканинах мозку щурів з експериментальним ГПМК на четверту добу спостереження.

№ п	Група тварин Показники	Інтактна група	Тварини з ГПМК	Тварини з ГПМК+ аміналон	Тварини з ГПМК+ пірацетам	Тварини з ГПМК+ комплексний засіб
1	СОД, У.О./МГ бел./хв	232.0±26.8	86.6±9.7	90.0±8.2	194.6±18.6*	226.3±183*
2	Каталаза, мкат/мг бел./хв	6.16±0.48	2.81±0.56	3.05±0.34	4.34±0.44*	5.47±0.20*
3	НІР, мкм/мг бел./хв	70.1±7.2	34.5±3.4	36.7±3.0	50.6±4.2	63.5±3.2*
4	ДК, мкмоль/г тканини	1.16±0.08	3.54±0.12	3.22±0.11	2.57±0.08	2.12±0.04
5	ТК, мкмоль/г тканини	0.63±0.03	1.42±0.03	1.40±0.04	0.67±0.04	0.52±0.02*
6	МДА, мкмоль/г тканини	1.56±0.05	1.14±0.07	1.11±0.09	0.82±0.03	0.62±0.01*

* - достовірні розходження відносно інтактних тварин

Так при призначенні тваринам цього препарату спостерігалось збільшення активності супероксидизмутази (СОД) на 160%, глутатіон пероксидази (ГПР) на 86.7%, каталази на 95.3%. Паралельно знижувалось накопичення продуктів вільно-радикального окислення (ВРО) в ішемізованій півкулі. Так, знижувався рівень диенових кон'югатів (ДК) на 40.0%, триєнових кон'югатів (ТК) на 63.4%, малоновий діальдегід (МДА) на 45.6%. Пірацетам же мав менше виражену антиоксидантну дію. Аміналон не мав антиоксидантного ефекту в умовах даної модельної патології.

Підтвердженням нейропротекторної дії комплексного засобу в умовах експериментального ГПМК стало зниження гіперферментемії ізомерів креатин- фосфокінази (ВВ-КФК) в крові щурів на 50.8% (пірацетам на 27.8%).

Проведені дослідження показали, що даний засіб володіє вираженою антигіпоксичною дією в умовах гіпобаричної гіпоксії збільшуючи продовження життя тварин в 3 рази (пірацетам - тільки в 1.6 раз), отримані результати представлені у таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив препаратів, які досліджувались на продовження життя щурів в умовах гіпобаричної гіпоксії.

Препарат	Продовження життя, хв
Контроль	11.8±4.47
Аміналон	14.2±4.12
Пірацетам	20.4±5.20*
Комплексний засіб	34.6±4.62*

* - достовірні розходження відносно контролю

Таким чином, нейропротекторна дія комплексного препарату складається із декількох ланцюгів: збільшення утворення макроергічних фосфатів за рахунок активації аеробних реакцій, активації компенсаторно-приспосувальних механізмів метаболізму через ГАМК-шунт, зниження явища лактоацидоза, а також за рахунок пригнічення шляхів утворення АТФ енергетичними системами і позитивної дії на антиоксидантну систему ферменту.

Проведені досліді на тваринах дозволяють зробити висновок, що даний засіб є ефективним нейропротекторним препаратом і може поповнити арсенал вітчизняних засобів в лікуванні гострого ішемічного інсульту.