



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14791** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61P 9/00
A61P 9/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РАВІСОЛУ ЯК ПРЕПАРАТУ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ ТА КАРДІОТОНІЧНОЮ ДІЄЮ

1

(21) u200600168
(22) 06.01.2006
(24) 15.05.2006
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Звягінцева Тетяна Володимирівна, Киричок
Людмила Трохимівна, Трутаєв Ігор Вікторович,

2

Миронченко Світлана Іванівна, Сирова Ганна Оле-
гівна
(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
(57) Застосування Равісолу як препарату з гіпоте-
нзивною та кардіотонічною дією.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології, і може бути використаною в арсеналі засобів для лікування хронічної серцево-судинної патології.

Артеріальна гіпертензія в даний час залишається однією з головних причин інвалідності населення в зв'язку з її широкою поширеністю. Вона виявляється в 10-15% дорослого населення всієї земної кулі, а в промислово розвинутих густонаселених країнах - у 50%. Гіпертонічна хвороба - поліетіологічне захворювання, характеризується прогресуючою динамікою, стадійністю і фазністю розвитку, є патологічною основою виникнення мозкового інсульту, інфаркту міокарда, недостатності серця і нирок. Фактори, що регулюють тонус судин: периферичний опір судин, робота серця й обсяг циркулюючої крові, - визначають склад комплексної терапії гіпертонічної хвороби, що складається з діуретиків, бета-адреноблокаторів і інших численних антигіпертензивних засобів [Средства для лечения артериальной гипертонии: Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств / Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. - Москва, 2002. - С. 185-257.]. Вибір останніх визначається виразністю ефекту, механізмом дії і стадією гіпертонічної хвороби, тяжкістю її плину. При цьому на початковому етапі лікування перевагу віддають препаратам, що істотно не порушують якості життя, мають достатню тривалість і стабільність ефекту і мінімальну побічну дію. До числа таких лікарських засобів, у першу чергу, відносяться препарати рослинного походження [Пашинский В.Г. Лекарственные растения в терапии гипертонической болезни: Методические рекомендации. -

Томск, 1990. - 20 с.].

Так, наприклад, відоме використання з цією метою настійки глоду [Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). - Харьков: "Основа", 1993. - 447 с.].

Даний препарат рослинного походження є найбільш близьким до того, що заявляється, по результату, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком відомого препарату є його недостатня гіпотензивна та кардіотонічна дія.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення гіпотензивної та кардіотонічної дії відомих препаратів.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що в якості препарату, що має гіпотензивну та кардіотонічну дію використовують Равісол.

Новий рослинний комбінований препарат Равісол складають рослинні засоби, які є офіційною номенклатурою сучасної наукової медицини. Однак їх сполучення в Равісолі характеризується раціональністю та патогенетичним обґрунтуванням. Перед усім, більшість із них має властивість знижувати підвищений артеріальний тиск (АТ). У деяких до цього приєднується кардіотонічний ефект, у окремих - сечогінний, або седативний, або вплив на тонус вен.

Омела біла. Хімічний склад складний: органічні кислоти, алкалоїди (бета-віскол і ін.), амінокислоти, тирамін, ацетилхолін, вітаміни (аскорбінова кислота, каротин), цукри, жирна олія, спирти, смолисті речовини. Фармакологічні ефекти визначаються в першу чергу алкалоїдами; не виключена допоміжна роль холіну, амінокислот і вітамінів.

(13) **U**
(11) **14791**
(19) **UA**

Рослин властива політропна дія: гіпотензивна, заспокійлива, кардіотонічна, діуретична, в'язуча, кровоупиняюча.

Софора японська. Хімічний склад, як і у всіх рослин, різноманітний, але визначальними фармакологічними ефектами є алкалоїди (пахікарпін), флавоноїди і рутин. Пахікарпін властива Н-холіноблокуюча, а саме - гангліоблокуюча дія, а рутину і кверцетину - протиалергічна. Блокада гангліїв приводить до розширення судин усіх калібрів, а нормалізація обміну речовин у їхній стінці за рахунок флавоноїдів, робить їх еластичними, легко прохідними для крові, поліпшує мікроциркуляцію тканин.

Глід український. Хімічний склад у всіх видів однаковий; деяка відмінність виявлена в складі різних частин рослин. Для медичних цілей використовують плоди і квітки. У їхньому хімічному складі: флавоноїди, органічні кислоти, бета-каротин і інші каротиноїди, тритерпенові глікозиди, бета-ситостерин, вітамін К, фенольні з'єднання, кумарини, дубильні речовини, жирні олії, цукри. Такий склад обумовлює різнобічну фармакологічну дію глodu. Йому властиві наступні ефекти: кардіотонічний, особливо при ослабленні роботи серця, при тиреотоксикозі, протиаритмічний, спазмолітичний у відношенні коронарних судин серця і мозкових судин, гіпотензивний зі зниженням, головним чином, венозного тиску, протисклеротичний, седативний, жарознижуючий, антидіарейний, протиалергічний.

Барвінок малий. Активними хімічними речовинами є алкалоїди індольного ряду (вінкамін, вінкамідін і ін.), флавоноїди, аскорбінова кислота, каротин, гіркоти й ін. Основний фармакологічний ефект - спазмолітичний, що приводить до розширення коронарних і мозкових судин, припинення головних болів, поліпшення загальної гемодинаміки, зниження АТ, розслаблення кишечника; при цьому поліпшується споживання кисню тканинами головного мозку і міокарда.

Конюшина лугова. Серед хімічних діючих речовин: алкалоїди, глікозиди (трифолін), ефірна олія, вітаміни (С, Е, гр. В, каротин), флавоноїди, смолисті і дубильні речовини. У листах, крім того, є тирозин, кумаринова і саліцилова кислоти, сітостероли, пігменти.

Хвощ польовий. Хімічний склад представлений алкалоїдами (нікотин і ін.), сапонінами, флавоноїдами, вітамінами (С) і вітаміноподібними (каротин) речовинами, органічними кислотами, мінеральними солями, кремнієвою кислотою, сітостеринами, жирними оліями, дубильними речовинами і смолами, гіркотами. З окремими діючими речовинами зв'язані такі фармакологічні властивості як сечогінна, кардіотонічна, кровоспинна, протизапальна, епітелізуюча, дезінтоксикаційна (виділення свинцю з організму), урікозурична, ангіопротекторна, протимікробна, ранозаживляюча, кровотворна (лейкопоез).

Каштан кінський. Хімічний склад характеризується наявністю кумаринів, глікозидів (есцин), тритерпенових сапонінів, флавоноїдів, дубильних і білкових речовин, пектинів, жирної олії, крохмалю, каротиноїдів, слизоподібних речовин. Відомий як засіб, що знижує АТ, стимулює серцеву діяльність,

судино- і особливо венотропний засіб, протизапальний, капіляроукріплюючий, знижує проникність плазмо-лімфатичного бар'єра, гіпохолестеринемічний, знижує в'язкість крові.

Таким чином, відомий хімічний склад, аналіз біологічної активності, фармакологічних властивостей і практичного застосування рослинних компонентів Равісола свідчить про доцільність їх сполучення для лікування гіпертензії. Особливо сприятливими в цьому відношенні є такі властивості як зниження АТ, хоч і слабо виражений позитивний вплив на роботу серця, діуретична, протинабрякова, гіпохолестеринемічна, ліпотропна, ангіопротекторна і поліпшуюча мікроциркуляцію дія.

Специфічність гіпотензивної та кардіотонічної дії доказують наступні результати.

Равісол у виді спиртової рідини вводився внутрішньошлунково за допомогою зонда однократно і довгостроково (7 днів) у дозі 2мл/кг чи 0,4мл/пацюка (200,0). Препаратом порівняння служила настойка глodu, що вводилася в аналогічних умовах дослідів у дозі 0,6мл/кг чи 0,1мл/пацюка. В обох випадках дози розраховувалися на основі доз, рекомендованих для людини, з коефіцієнтом виправлення на активність обміну речовин у гризунів, рівному 10. Контрольні і стресовані тварини замість препаратів одержували розчинник (40% спирт) у тих же умовах і обсягах.

Оцінка отриманих даних в залежності від обумовлених показників проводилася в динаміці: через годину після однократного введення препаратів, на 3-й і 7(10)-й день повторного введення (АТ, електрокардіографія (ЕКГ)); при цьому порівняння проводили з вихідним фоном і контролем. У серії дослідів по оцінці АТ в динаміці протягом дня цифрові дані, отримані через щогодини, порівнювалися з вихідним фоном і з препаратом порівняння. У дослідях з емоційним стресом (ЕС) стресування здійснювали відразу після однократного введення і по закінченню 7-денного введення препаратів. Біохімічні дані оцінювалися порівняно з контролем.

Отриманий цифровий матеріал оброблений статистично методом варіаційного ряду по тесту t Стьюдента при $P \leq 0,05$.

Вплив Равісола на рівень АТ інтактних тварин. Динаміка АТ у щурів контрольної групи, що одержували розчинник (40% спирт), характеризувалася стабільним рівнем протягом усіх днів досліді порівняно з вихідним фоном. При цьому АТ коливається в межах 104-107мм рт. ст.

Глід після однократного введення викликає зниження АТ на 11% ($P < 0,05$) у порівнянні з вихідним фоном і на 14% у порівнянні з контролем ($P < 0,05$). До 3-го дня введення гіпотензивна дія глodu наростає, досягаючи відповідно 14 і 19%, що також є статистично достовірним ($P < 0,05$). На 7-й день рівень АТ ($98 \pm 2,6$ мм рт. ст.) наближається до вихідного ($103 \pm 2,8$ мм рт. ст.) і контрольного ($104 \pm 2,6$ мм рт. ст.).

У цих же умовах дослідів Равісол статистично вірогідно (на 17% і 19%) знижує АТ тільки після однократного введення: $87 \pm 2,6$ мм рт. ст. проти $105 \pm 3,9$ мм рт. ст. у вихідному фоні і $107 \pm 3,9$ мм рт. ст. у контролі. В інші дні досліді Равісол викликає лише деяку тенденцію до зниження АТ.

При оцінці в динаміці АТ під впливом однократного введення Равісола через щогодини в перший день дослідів було встановлено поступове зниження АТ на 11% протягом 1 і 2 години, максимум (на 23%) через 3 години, після чого він поступово відновлювався, досягаючи вихідного рівня (116мм рт. ст.) через 5 годин. У той же час під впливом глоду у тих же умовах дослідів знижений через годину після введення препарату на 9% АТ відновлювався до вихідного вже через 2 години дослідів і зберігався на цьому рівні протягом наступних 3-х годин виміру.

Таким чином, у дослідів на інтактних тваринах Равісол виявляє гіпотензивну дію, що після однократного введення на відміну від глоду трохи більш виражено по силі (на 5-6%) і тривалості дії (до 5-ї години), але зберігається тільки в 1-й день дослідів. Глід у 1-й день дослідів знижує АТ в меншому ступені і тільки протягом 3-х годин, але більш тривало - до 3-го дня дослідів при повторному введенні.

Вплив Равісола на рівень АТ при емоційному стресі. ЕС приводить до статистично достовірного підвищення АТ в щурів: $123 \pm 5,1$ у 1-й день і $120 \pm 3,9$ мм рт. ст. - на 7-й день при $94 \pm 2,0$ мм рт. ст. у вихідному фоні, що складає 31-28%.

У щурів з гіпертензією, викликаній ЕС, Равісол, як і глід, при однократному введенні статистично вірогідно (на 32 і 34%) знижує АТ в порівнянні з рівнем ЕС і несуттєво (на 10 і 1 %) - у порівнянні з вихідним фоном.

Через 7 днів введення гіпотензивний ефект більш виражений у Равісола:

АТ в цій постановці дослідів знижується на 12% ($P < 0,05$) у порівнянні з ЕС, практично досягаючи вихідного рівня. У досліді з глодом до 7-дня введення на фоні ЕС АТ знижується тільки на 8%, що ще набагато (на 21%) перевищує вихідний рівень.

Таким чином, ЕС підсилює патологічний фон, на якому гіпотензивна дія обох препаратів при їхньому однократному введенні підсилюється в однаковому ступені (Равісол=глоду). Після 7-денного ведення Равісол оказує більш виражений вплив на АТ, нормалізуючи його рівень.

Вплив Равісола на діяльність серця. ЕКГ, як відомо, один з найбільш розповсюджених методів оцінки роботи серця, що відбиває стан усіх його функцій. У контрольних щурів протягом усього періоду спостереження серцева діяльність харак-

теризується ЕКГ-показниками, що відповідають їх нормі:

Частота серцевих скорочень (ЧСС) - 350-400 уд/хв; зубець R - 2,5-3,0 мм; зубець T - 1,0-1,16 мм. Такої ж величини показники ЕКГ отримані й у досліді з глодом. Що стосується Равісола, то в 1-й день його введення відзначається збільшення ЧСС у порівнянні з контролем ($P < 0,05$) і статистично достовірне, у порівнянні з глодом, збільшення зубця R, що свідчить про підвищення автоматизму і скорочувальної функції міокарда. У наступні дні дослідів ці функції нормалізувалися, за винятком відзначеної на 3-й день тенденції до підвищення метаболізму міокарда у виді статистично недостовірного збільшення зубця T ($1,5 \pm 0,34$ мм замість $1 \pm 0,17$ мм у контролі і при введенні глоду).

ЕКГ-дані одержують підтвердження і за результатами біохімічних досліджень. У тварин, що одержували Равісол, знижується рівень глікогену в міокарді в порівнянні з контролем ($7,5 \pm 0,2$ мг/кг тк. і $9,6 \pm 0,2$ мг/кг тк.) і підвищується активність креатинфосфокінази в порівнянні з дією глоду ($29,8 \pm 0,5$ і $17,4 \pm 0,3$ мкк/л), що свідчить про активацію обміну вуглеводів у зв'язку з посиленням частоти і сили скорочень (R). При цьому інтегральний показник (ваговий коефіцієнт серця) і електролітний обмін міокарда практично не змінюються в порівнянні з контролем в умовах дії обох препаратів.

Таким чином, Равісол, на відміну від глоду, в умовах проведених дослідів виявив кардіотонічну дію у виді погоджених по характеру електрофізіологічних і біохімічних змін автоматизму і скорочувальної функції міокарда, тенденції до посилення його метаболізму, не змінюючи інші функції серця.

Таким чином, новий комбінований рослинний препарат Равісол має гіпотензивну та кардіотонічну дію.

Равісол (2 мл/кг у шлунок) при однократному і повторному (7 днів) введенні, особливо на фоні гіпертензії, надає гіпотензивну і кардіотонічну дію, по силі і тривалості перевищуючу таку в гліді (препарат порівняння, 0,6 мл/кг).

Препарат порівняння глід поступається Равісолу в зв'язку з наявністю в останньому полікомпонентної фармакологічної дії, що відтворює комплексну фітотерапію.