



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38786 (13) A

(51) 6 A61K31/455, A61K31/52

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФІБРИНОЛІТИЧНИЙ ЗАСІБ

(21) 2000095575

(22) 29.09.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Кишкан Інна Григорівна, Косуба Раїса Борисівна

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) Застосування ксантинолу нікотинату як фібринолітичного засобу.

Винахід відноситься до медицини, а саме фармакології, і може бути використаний у фармако-терапії захворювань, що супроводжуються підвищеною активністю згортаючої системи крові.

Відоме застосування нікотинової кислоти для підсилення спонтанного фібринолізу (Дроздов С.А. Использование никотиновой кислоты и пентоксифиллина для лечения и профилактики прогрессирования окклюзионных атеросклеротических артериопатий // Кардиология. - 1998. - Т. 38. - № 9. - С. 16 - 19).

Однак, для більш значного покращання мікроциркуляції у хворих з атеросклеротичними артеріопатіями автори рекомендують поєднувати нікотинову кислоту із пентоксифіліном, який як і ксантинолу нікотинат теж є синтетичним диметилксантином, тобто використовувати два препарати, що збільшує можливість появи побічних ефектів.

Найбільш близьким до винаходу є застосування ксантинолу нікотинату як судинорозширюючого засобу (Машковский М.Д., Южаков С.Д., Абсава Г.И. и др. Фармакологические свойства и клиническое применение ксантинола никотината // Клиническая медицина. - 1984. - № 11. - С. 30-34). За хімічною будовою це нікотинат 7-/2-окси-3-(N-метил-β-оксиетиламіно)-пропіл-/теофіліну. Основна молекула ксантинолу нікотинату має подібність з іншими пуриновими основами (дипрофіліном, пентоксифіліном та ін.), а частиною молекули є нікотинова кислота. Ксантинолу нікотинат широко застосовують використовують для розширення периферичних судин та покращання мікроциркуляції при ішемічній хворобі серця, церебральних вазоспазмах, судинних захворюваннях нижніх кінцівок.

Але при цьому не враховуються інші властивості ксантинолу нікотинату, що звужує галузь застосування препарату.

Задачею винаходу є розширення галузі застосування ксантинолу нікотинату шляхом до-

даткового використання для профілактики та лікування тромбоемболічних захворювань.

Поставлена задача вирішується за рахунок застосування ксантинолу нікотинату як фібринолітичного засобу.

Це дозволяє використовувати відомий препарат не тільки у хворих із судинною патологією, але і при тромбоемболічних станах, при захворюваннях, які супроводжуються підвищеним згортанням крові. Перевагою винаходу є використання одного препарату замість двох при лікуванні хворих, у яких крім звуження судин спостерігається надмірна активація згортаючої системи крові.

Для дослідження ефективності дії ксантинолу нікотинату як фібринолітичного засобу було проведено ряд дослідів. Нижче наведено результати дослідження впливу ксантинолу нікотинату на фібринолітичну активність плазми крові, сечі, тканин печінки та різних шарів нирок (кіркова, мозкова речовини, сосочок).

Фібринолітичну активність плазми крові та сечі, а також тканинну фібринолітичну активність печінки, кіркового, мозкового та сосочкового шарів нирки під впливом ксантинолу нікотинату визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko LTD" (Львів). Сумарну ферментативну і неферментативну фібринолітичну активність плазми крові, сечі та внутрішніх органів вивчали за методикою О.Л. Кухарчука (1996).

Отримані результати свідчать, що під впливом тривалого введення (7 днів) ксантинолу нікотинату (3 мг/кг) активується фібринолітична система плазми крові (табл. 1). При цьому неферментативний фібриноліз зростає в 1,5 разів, ферментативна фібринолітична активність - в 1,7 разів, а сумарна фібринолітична активність плазми крові збільшується в 1,6 разів.

Спостерігали також зростання фібринолітичної активності сечі. За рахунок зростання на 50% ферментативного фібринолізу сумарна фібриноліти-

(19) UA (11) 38786 (13) A

чна активність сечі підвищувалась у дослідних тварин в 1,4 рази ($p < 0,001$, $n = 16$). Неферментативна фібринолітична активність мала лише тенденцію до зростання.

Оцінюючи стан тканинного фібринолізу в печінці і нирках під впливом ксантинолу нікотинату виявилось, що найбільш суттєве підвищення сумарної фібринолітичної активності в печінці - в 2,4 рази переважно за рахунок активації тканинного неферментативного фібринолізу, який зростав в 2,6 разів (табл. 2). Ферментативна фібринолітична активність тканин печінки збільшувалася на 112,78%.

У тканині нирок ми визначали стан фібринолізу в кірковій, мозковій речовині та сосочку. У кірковій речовині нирок у тварин після введення ксантинолу нікотинату (див. табл. 2) сумарна фібринолітична активність збільшувалася відносно контролю в 1,2 рази ($p < 0,05$; $n = 20$) як за рахунок ферментативного, так і неферментативного лізису фібрину - в 1,3 рази ($p < 0,05$; $n = 20$).

В мозковій речовині нирок також спостерігалася активація ферментативного фібринолізу, що призводило до збільшення в 1,6 разів сумарної фібринолітичної активності. Неферментативний лізис фібрину при цьому практично не змінювався.

Подібні зміни фібринолітичної активності відбувалися і в сосочку нирок. Сумарний фібриноліз при цьому зростав в 1,4 рази ($p < 0,05$; $n = 20$) в основному, за рахунок ензиматичного лізису фібрину, який збільшувався в 1,8 разів без суттєвих змін неферментативного фібринолізу.

Отже, введення щурам ксантинолу нікотинату сприяє збільшенню фібринолітичної активності плазми крові, сечі, а також тканин печінки і нирок переважно за рахунок активації ферментативного фібринолізу.

Проведені дослідження показали наступне.

1. Тривале введення ксантинолу нікотинату збільшує ферментативну і неферментативну фібринолітичну активність плазми крові і сечі з перевагою ферментативного фібринолізу.

2. В печінці та кірковій речовині нирок активуються процеси ферментативного (в 2,1 рази і в 1,3 рази відповідно) і неферментативного фібринолізу (2,6 разів і в 1,3 рази), в мозковій речовині нирок та сосочку переважає ензиматичний лізис фібрину.

Наведені результати підтверджують ефективність використання відомого препарату ксантинолу нікотинату у новій якості - як фібринолітичного засобу.

Таблиця 1

Вплив ксантинолу нікотинату на фібринолітичну активність плазми крові у щурів ($\bar{x} \pm Sx$)

Фібринолітична активність (E_{440} /мл/год)	Контроль, $n=7$	Ксантинолу Нікотинат, $n=9$
Сумарна	$0,98 \pm 0,060$	$1,57 \pm 0,117$ $p < 0,001$
Неферментативна	$0,48 \pm 0,044$	$0,70 \pm 0,044$ $p < 0,01$
Ферментативна	$0,50 \pm 0,069$	$0,87 \pm 0,078$ $p < 0,01$

p - ступінь вірогідності різниць показників у порівнянні з контролем;

n - число спостережень.

Таблиця 2

Вплив ксантинолу нікотинату на тканинну фібринолітичну активність у щурів ($\bar{x} \pm Sx$, $n=10$)

Фібринолітична активність ($E_{440}/г$ тканини/год)	Контроль	Дослід
Печінка: - сумарна	$9,23 \pm 0,326$	$21,95 \pm 2,085^*$
- неферментативна	$5,24 \pm 0,287$	$13,46 \pm 1,491^*$
- ферментативна	$3,99 \pm 0,358$	$8,49 \pm 0,769^*$
Кіркова речовина нирок:		
- сумарна	$8,32 \pm 0,233$	$10,30 \pm 0,673^*$
- неферментативна	$4,20 \pm 0,197$	$5,42 \pm 0,449^*$
- ферментативна	$4,12 \pm 0,111$	$5,18 \pm 0,442^*$
Мозкова речовина нирок:		
- сумарна	$5,27 \pm 0,259$	$6,74 \pm 0,560^*$
- неферментативна	$2,53 \pm 0,104$	$2,39 \pm 0,298$
- ферментативна	$2,74 \pm 0,190$	$4,41 \pm 0,376^*$
Сосочок нирок: - сумарна	$5,56 \pm 0,302$	$7,96 \pm 0,523^*$
- неферментативна	$2,90 \pm 0,144$	$3,12 \pm 0,356$
- ферментативна	$2,66 \pm 0,246$	$4,85 \pm 0,251^*$

р - вірогідність показників у порівнянні з контролем;

п - число спостережень.

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 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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