



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55958** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЯКТОНУ ЯК КАРДІОПРОТЕКТОРА ПРИ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

1

2

(21) u201009784

(22) 06.08.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) МАКСИМЧУК ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ГО-
РЧАКОВА НАДІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ЧЕКМАН
ІВАН СЕРГІЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Застосування яктону як кардіопротектора при
доксорубіциновій кардіоміопатії.

Корисна модель, що заявляється, належить до визначення нових властивостей яктону, а саме, кардіопротекторної дії та може застосовуватись для лікування токсичних уражень.

Застосування в клінічній практиці метаболітних та метаболіотропних препаратів разом з засобами базисної терапії сприяє дотриманню вимог доказової медицини щодо ефективності і безпечності лікування (4). Інтермедіати циклу трикарбонових кислот (сукцинат, малат, кетоглюторат та інші), виявляють широкий спектр фармакологічної активності завдяки швидкому включенню в ланки енергетичного метаболізму. На основі янтарної кислоти синтезовані і впроваджені в медичну практику сучасні лікарські засоби: мексидол, мексикор, реамберин, що мають антиоксидантні, антиоксидантні властивості і тому впроваджені в широку клінічну практику в якості препаратів супроводження (6, 14).

В інституті органічної хімії НАН України синтезований препарат, похідне янтарної кислоти - яктон сукцинат моно [(2-диметиламіно) етилового ефіру], який подібно іншим похідним янтарної кислоти проявляє антиоксидантну, антигіпоксичну і радіопротекторну дію (1).

Методами квантової хімії досліджена електронна та просторова структура яктону. Показано, що завдяки процесам протонізації і депротонізації яктон має широкий спектр дії, та наявність електроннодонорних та електроноакцепторних центрів, що прогнозує його властивість взаємодіяти з різними біомолекулами (10).

Попередніми дослідженнями встановлено, що похідні янтарної кислоти мають властивість понижувати токсичність ксенобіотиків різної хімічної будови серцевих глікозидів, протитуберкульозних засобів, тощо (3, 7). Яктон також має захисну дію

при гострому отруєнні доксорубіцином, натрієм фторидом, натрієм нітропрусидом (11). Зважаючи на те, що доксорубіцин включений практично в усі схеми лікування гематологічних та онкологічних захворювань (2), але разом з тим володіє значною кардіотоксичністю, що знижує ефективність лікування (8, 4). Одним із головних завдань сучасної медицини є захист міокарду від токсичного впливу цього засобу на міокард при курсовому лікуванні. Механізми розвитку доксорубіцинового порушення функції і метаболізму міокарду різноманітні, вони включають виникнення оксидантного стресу, пошкодження структури і функції мітохондрій, дисфункцію ендотелію та порушення активності симпатико-адреналової системи, виникнення апоптозу. Головним механізмом розвитку доксорубіцинової кардіотоксичності вважають активацію процесів перекисного окислення ліпідів. Тому пошук препаратів супроводження кардіопротекторної дії, які мають попереджувати негативний вплив доксорубіцину на міокард доцільно проводити серед сполук, що володіють антиоксидантною властивістю і нормалізують обмінні процеси в міокарді.

Задача корисної моделі, що заявляється, є вивчення протекторного впливу яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки кролів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

Експериментальні дослідження проведені на 26 кролях породи Шиншила, масою 2,8-4,8 кг. Дослідження, утримання, годування та ефтаназію тварин здійснювали за Методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України (5).

У гострому експерименті (наркоз - уретан 1 г/кг після катетеризації лівого шлуночка серця кроля реєструють головні параметри кардіогемодинаміки - максимальний тиск лівого шлуночка ($P_{\text{макс/мм.рт.ст.}}$), системний артеріальний тиск ($\text{САТ}_{\text{мм.рт.ст.}}$) і частоту

(13) **U**

(11) **55958**

(19) **UA**

серцевих скорочень (ЧСС). Хвилинний об'єм крові ідентифікували за методом термодилютації. Усі показники реєстрували на прикладі HP VIRICUA Component Monitoring System фірми "Hewlett Packard" (Німеччина). Серцевий індекс (СІ, мл/м²/хв.), систолічний індекс (СІ₁, мл/м²), ударний об'єм крові (УОК, мл), загальний периферичний опір (ЗПО, дин/с/см³), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУШЛШ, кгм/м²), робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ, кгм/м²/хв), Дебіт серця (Д, мл/с).

Доксорубіцинову кардіоміопатію моделювали на кролях при внутрішньовенному введенні доксорубіцину - КМП протягом 5 тижнів у дозі 5 мг/кг одночасно перед введенням доксорубіцину за 1 годину внутрішньовенно вводили яктон у дозі 560 мг/кг.

При доксорубіциновій кардіоміопатії у кролів (таблиця 1) змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: максимальний тиск лівого шлуночка, системний артеріальний тиск, робочий індекс лівого шлуночка, робочий ударний індекс лівого шлуночка. Інші показники, що характеризують кардіо- і системну гемодинаміку, також мають тенденцію до зниження. Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників.

Яктон при попередньому введенні реалізує кардіопротекторну дію при доксорубіциновій кардіоміопатії стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда, тобто порівняно з контролем не викликає вірогідних змін Р_{макс}, САТ, РІЛШ, РУЛШ.

Одержані в попередніх дослідженнях результати стосовно нормалізуючого впливу яктону на показники пероксидного окислення ліпідів в міокарді в умовах впливу радіації гіпоксії, пояснюють шляхи реалізації протекторної дії препарату.

Яктон, як і інші похідні янтарної кислоти знижує вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту при гіпоксіях та опроміненні.

Доксорубіцин при введенні кролям в дозі 5 мг/кг протягом 5 тижнів викликає кардіоміопатію, яка проявляється зниженням скоротливої активності міокарда, максимального тиску в лівому шлуночку, зниженням робочого індексу лівого шлуночка та робочого ударного індексу лівого шлуночка, системного артеріального тиску.

Таким чином, проведенні дослідження вказують на доцільність застосування яктону як кардіопротектора на показники кардіо- та системної гемодинаміки.

Література:

1. Барабой В.А. Механизмы стресса и переки-
сное окисление липидов. // Успехи совр. биол. -
1991. - т. 111, № 6, с. 923-931.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Го-
рчакова Н.А. Очерки фармакологии средств мета-
болической терапии. - М.: Медицина, - 2001. - 240
с.
3. Грешанович М.Л. Кардиотоксичность проти-
воопухолевых антрациклиновых антибиотиков и
возможности их предупреждения кардтоксаном
(дексразоксаном) в онкологической практике. /
Вопр. онкол. - 2001. - т. 47, № 1. - с. 119-122.
4. Доклинические исследования лекарствен-
ных средств. Методические рекомендации. // Под
ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефаова. - К.:
Авицена. - 2002. - 568 с.
5. Зорькина А.В., Просвирина О.Н. Влияние
рубомидина, максидола, эмоксина на некоторые
метаболические показатели и процесс спонтанно-
го метастазирования в условиях эксперименталь-
ной неоплазии. // Экспер. и клин. фармакол. -
2007. - т. 70. - № 1. с. 57-59.
6. Иванов Ю.В., Филипенко Т.В., Яснецов В.В.
Эффективность новых производных 3-
гидроксипиридина при остром токсическом пора-
жении печени. // 25 Рос. нац. конгресс «Человек и
лекарство» № лист контроль: тез. докл. - М., 2008 -
с. 627.
7. Максимчук О.О., Шермолевич А.Ю., Небес-
на Т.Ю., Нестеренко О.М., Горчакова Н.А., Чекман
И.С. Дослідження квантово-фармакологічних вла-
стивостей диметиламіноетидового ефіру янтарної
кислоти (яктону) і його протонової форми. // Нау-
ковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. - № 1(11) -
2007. - с. 36-40.
8. Максимчук О.О. Антиоксидантна дія похід-
них бруштинної кислоти при гострій інтоксикації
доксорубіцином, натрію нитропрусидом, натрію
фторидом. // Вісник. - 2006. - № 4. - с. 10-12.
9. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова
С.Б., Минцер В.О. и др. Кардиопротекторы. - К. -
2005. - 204 с.

Застосування яктону як кардіопротектора при доксорубіциновій кардіоміопатії

Таблиця 1

Вплив яктону на показники кардіо- і системної гемодинаміки кролів при доксорубіциновій інтоксикації

| Групи тварин | ЧСС уд./хв | Р макс., мм.рт.ст. | САТ, мм.рт.ст. | ХОК, мл/хв | СТ мл/м ² /хв | УОК, мл. | СпІ, мл/м ² | ЗПО, дин/с/см ² | РІЛП, кГм/м ² /хв. | РУІЛП, кГм/м ² /х в. | Д, мл/с |
|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Контроль (n=7) | 278±6,0 | 156,5±10,5 | 137,2±8,4 | 1114,8±67,1 | 3915,1±260 | 4,1±0,23 | 14,1±0,95 | 10192,4±782 | 7202,3±654 | 34,7±2,2 | 18,5±1,2 |
| ДОХ (n=7) | 270±11,1 | 125,2±9,2* | 113,1±10,5* | 997,2±88,4 | 3532±318,1 | 3,5±0,37 | 11,1±1,2 | 9013,4±1022 | 5125,1±623,1* | 19,7±2,2 | 16,5±1,6 |
| ДОХ+НА (n=7) | 289,1±10,9 | 165,8±9,3** | 142,6±9,1** | 1083,2±44,1 | 3631,1±380,1 | 3,5±0,23 | 13,4±0,56 | 10661,2±745 | 7023,2±761** | 22,1±1,5** | 18,1±0,5 |

Примітка * P<0,05 щодо контролю

** вірогідно порівняно з кардіопатією (P<0,05)