



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58160** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/685 (2011.01)
A61P 3/00
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОФЛАВОНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

1

(21) u201008131
(22) 29.06.2010
(24) 11.04.2011
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) ЖИЛЯЄВ СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ

2

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ
(57) Застосування ліпофлавоноу як засобу для лі-
кування черепно-мозкової травми.

Корисна модель відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів з церебропротекторною дією, зокрема ліпофлавоноу, який може бути використаний для лікування гострої церебральної недостатності, викликані черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

Лікування ЧМТ є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних і соціальних проблем. Частота ЧМТ коливається від 180 до 220 травм на 100 тис. населення за рік. Тяжкі випадки ЧМТ зустрічаються у 40% випадків. Навіть при ізолюванні ЧМТ летальність складає 39%, а при поєднаній - понад 68%. Проте найбільш важливими у соціальних і економічних аспектах є наслідки ЧМТ, оскільки вони можуть набувати хронічного характеру, погіршуючи якість життя пацієнта, знижуючи його працездатність і нерідко призводячи до стійкої інвалідизації [1]. А отже, існує значна потреба в лікарських препаратах, що захищають головний мозок у гострий період травматичної хвороби та можуть бути використані для попередження розвитку вторинних ушкоджень [2].

При терапії ЧМТ призначають препарати, які покращують мозковий кровообіг, антагоністи кальцію, глюкокортикостероїди, антиагреганти, антигіпоксанти, препарати з нейротрофічним та ноотропним ефектом, за показаннями - препарати для корекції атеріального тиску, протисудомні препарати. Найчастіше хворим із ЧМТ з лікувальною та профілактичною метою призначають відомий ноотропний препарат пірацетам [3].

Пірацетам покращує гемодинаміку ушкоджених ділянок мозку. За рахунок активізації альтернативних енергетичних процесів, що призводить

до збільшення стійкості тканин головного мозку до гіпоксії [4].

Проте цей препарат може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища тощо. Також він може спричинити загострення перебігу коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшення маси тіла [3, 4, 5]. Його заборонено приймати хворим на гостру ниркову недостатність, а також дітям із цукровим діабетом.

Відомим препаратом, який також широко застосовується при травматичному ураженні головного мозку, є мексидол [3, 4, 5]. Він виявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу. Недоліком даного препарату є розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності [3, 4, 5].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу ефективних лікарських засобів церебропротекторної дії для поліпшення якості лікування гострої церебральної недостатності.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування ліпофлавоноу в якості церебропротекторного засобу. Сьогодні ліпофлавоноу використовують в офтальмологічній практиці при запаленні очей, кератитах різного ґенезу, у разі поранення рогівки, в післяопераційному періоді тощо [3, 6, 7, 8].

(19) **UA** (11) **58160** (13) **U**

З джерел інформації церебропротекторна дія ліпофлаону не відома. Новий вид фармакологічної активності ліпофлаону виявлено авторами вперше експериментальним шляхом на моделі ЧМТ у піддослідних тварин.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1

Вивчення церебропротекторної дії ліпофлаону проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом на білих щурах самцях масою 150-200 г на моделі ЧМТ середньої тяжкості.

Досліджуваний препарат та препарат порівняння вводили внутрішньоочеревинно одноразово у лікувально-профілактичному режимі за 30 хв. до нанесення травми. Ліпофлаон вводили в дозі 370 мг/кг. Препарат порівняння - пірацетам вводили в дозі 200 мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки церебропротекторної дії. Тварини контрольної групи одержували внутрішньоочере-

винно ізотонічний розчин хлориду натрію у відповідному об'ємі.

Модель ЧМТ середньої тяжкості відтворювали під легким ефірним наркозом шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличній ділянці вантажем масою 0,0495 кг з енергією 0,315 Дж [9].

В якості критеріїв церебропротекторної дії обрано час відновлення рухової активності в гострому періоді ЧМТ; рухову і дослідницьку активність тварин за тестом відкритого поля; стан м'язового тону та координації рухів за тестом стрижня, що обертається; фізичну витривалість за тестом плавання з вантажем, маса якого становить 10% від маси тіла через добу після травми порівняно з вихідним станом [10]. Крім того, обчислювали інтегральний показник неврологічного дефіциту за методом 100-бальної шкали Todd et al. в модифікації Л.Я. Шалякіної і А.Я. Євтушенка [9]. Результати дослідження наведені у таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Вплив ліпофлаону на відновлення рухової активності щурів після нанесення ЧМТ

Показники	Модельна патологія (ЧМТ), n=5	Пірацетам, n=5	Ліпофлаон, n=5
Час виходу з бокового положення, с	127±51,4	177±50,7	64,8±18,5
Час початку спонтанного пересування, с	186±62,3	221±53,3	170,4±30,4
Час повного відновлення рухової активності, с	312±82,0	386±83,7	183±35,0*

Примітка: * - вірогідна відмінність від показника групи пірацетаму (p<0,05).

Аналіз даних таблиці табл.1 свідчить, що пірацетам у піддослідних тварин не тільки не покращував показники рухової активності, але й дещо погіршував їх. На відміну від препарату порівняння ліпофлаон на 51% скорочував час знаходження в боковому положенні та на 58% скорочував час

відновлення показників рухової активності. Таким чином, застосування ліпофлаону сприятливо впливає на перебіг травматичного пригнічення ЦНС та процес відновлення функцій ЦНС у ранньому (найгострішому) посттравматичному періоді.

Таблиця 2

Вплив ліпофлаону на перебіг черепно-мозкової травми у гострому періоді

Показники	Модельна патологія	Пірацетам	Ліпофлаон
1	2	3	4
Тест відкритого поля			
Кількість перетнутих квадратів	вихідна	10,8±3,2	14,2±8,1
	через 24 год.	4,0±2,8	3,8±1,6
	зміни, %	-64,7%	-48,6%
Кількість вертикальних стійок	вихідна	1,6±0,7	3,0±1,3
	через 24 год.	1,2±0,4	1,0±0,3
	зміни, %	-25%	-66,6%
Кількість обстежених отворів	вихідна	6,8±2,2	7,0±3,2
	через 24 год.	2,4±0,7	3,6±1,3
	зміни, %	-64,7%	-48,6%
Кількість активів грумінгу	вихідна	0,8±0,4	0,8±0,4
	через 24 год.	0,8±0,4	0,4±0,4
	зміни, %	0%	-50%
Кількість уринацій та дефекацій	вихідна	0,7±0,3	0,5±0,2
	через 24 год.	0,4±0,2	0,4±0,2
	зміни, %	-42,8%	-20%

Продовження таблиці 2

1	2	3	4
Сума всіх активностей	вихідна	21,4±4,4	26±12,3
	через 24 год.	9,2±4,8	9,6±3,2
	зміни, %	-57,0%	-63,0%
Фізична витривалість (тест плавання з навантаженням)			
Тривалість плавання до виснаження, с.	вихідна	129±19,0	137±20,0
	через 24 год.	68,8 ± 19,4	105±13,0
	зміни, %	-46,6%	-23,3%
Час утримання на стрижні, с	вихідна	68,8±14,3	54,4±12,1
	через 24 год.	46,6±15,5	44,0±12,5
	зміни, %	-32,3%	-19,1%
Інтегральний показник неврологічного дефіциту (шкала Todd et al.)			
Бали	27,8±3,80	17,4±5,92	0,6±0,24**

Примітка: * - вірогідні відмінності з показником модельної патології ($p < 0,05$), # - вірогідні відмінності з показником групи пірацетаму ($p < 0,05$).

Аналіз даних таблиці табл.2 свідчить, що на тлі введення ліпофлаону майже не змінювалася емоційність за критерієм грумінгу, відбувалася активація вегетативних реакцій за критерієм зростання кількості уринацій та дефекацій. Ліпофлаон не лише нормалізував фізичну витривалість, а навіть викликав збільшення цього показника на 5,6% від вихідного рівня, що підтверджується результатами тесту стрижня, що обертається (час утримання на стрижні змінився лише на 9,8%). Інтегральний показник неврологічного дефіциту є мінімальним - 0,6 бала, $p < 0,001$ відносно модельної патології та $p < 0,05$ відносно групи пірацетаму.

Таким чином, ліпофлаон сприятливо впливає на перебіг гострого періоду ушкодження головного мозку за критеріями стану вищих нервових і вегетативних функцій, а отже чинить виражену церебропротекторну дію, яка переважає дію референс-препарату, і може бути рекомендований для застосування у медичній практиці для лікування та профілактики тяжких наслідків ЧМТ.

Джерела інформації:

1. Царенко С.В., Крылов В.В. Интенсивная терапия заболеваний и повреждений мозга // Неврологический журнал. - 2005. - №2. - с. 9-13.

2. Helen M. Bramlett, W. Dalton Dietrich Патология ишемического и травматического поражения мозга: сходства различия // Медицина

неотложных состояний. - 2006. - №5 (6). - с. 32-34. - №6 (7) - с. 36-43.

3. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2008. - 2270 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: «Новая волна», 2000. - Т. 1. - с. 111. Т. 2. - с. 87. - Т. 2. - с. 186.

5. Курсов С.В., Лизогуб Н.В., Скороплет С.Н. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Медицина неотложных состояний. - 2008. - № 2 (15). - с. 44-49.

6. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // Ліки. - 2005. - №3-4. - с. 19-27.

7. Вигівська О.А., Завгородній М.І. та ін. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину. // Ліки. - 2004. - №1-2. - с. 8-12.

8. Слесарчук В.Ю., Мамчур В.Й. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію // Досягнення біології та медицини. - 2007. - №2 (10). - с. 55-57.

9. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. - Донецк: Из-во «Новый мир», 2008. - 140 с.

10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М. «Высшая школа», 1991. - 401 с.