



УКРАЇНА

(19) UA (11) 4864 (13) U
(51) 7 A61K31/00, A61P9/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ

1

2

(21) 20040503441

(22) 06 05 2004

(24) 15 02 2005

(46) 15 02 2005, Бюл. № 2, 2005 р.

(72) Кметь Ольга Гнатівна, Заморський Ігор Іванович

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

(57) Спосіб корекції гіпоксичних станів шляхом застосування комбінації пірацетаму та антиоксиданта/антигіпоксанта, який відрізняється тим, що як антиоксидант/антигіпоксанти використовують мемантини

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології і може бути використана для корекції гіпоксичних станів.

Гіпоксія - поширений патологічний стан, який виникає як за умов дефіциту кисню у зовнішньому середовищі, так і в результаті різноманітних патологій, пов'язаних, зокрема, з порушенням функцій дихальної і серцево-судинної систем, транспортної функції крові. У всіх випадках у кінцевому результаті проходить зниження доставки кисню до тканин до рівня, недостатнього для підтримки функцій, метаболізму і структури клітин. Це визначає актуальність проблеми та її важливість для практичної і теоретичної медицини.

Загальновідомо, що виникнення окисного стресу внаслідок зсуву окисно-відновної рівноваги у бік збільшеної продукції вільних радикалів є провідним патогенетичним механізмом руйнування клітинних мембран і загибелі клітин за різноманітних патологічних станів. Враховуючи важливу роль порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в нейронній смерті за гіпоксії, все більше уваги приділяється застосуванню антиоксидантів для попередження або зменшення проявів пошкодження нервових клітин за гіпоксії.

За літературними даними припускають, що лікарським засобом адамантильної структури, до яких належить мемантин, властива протиішемчна і антигіпоксична дії. Їх позитивний ефект при гіпоксично-ішемічних пошкодженнях нейронів пов'язують зі здатністю зменшувати дисбаланс між дофаміновою і глутаматною нейромедіаторними системами в неостріатумі та пригнічувати ексайтотоксичність збуджувальних амінокислот. Однак

значну увагу дослідників привертає вплив ноотропів, до яких відноситься пірацетам, на функції центральних глутаматергічних синапсів. Відомо, що пірацетам має здатність впливати на NMDA рецептори шляхом зміни іонних потоків кальцію.

Аналогом до об'єкта, що заявляється є спосіб профілактики і лікування гіпоксичних станів з індивідуальним підбором концентрації кисню у вдихаємій газовій суміші [Патент 1912 СІ МКВ А 61К31/66 Спосіб профілактики і лікування гіпоксичних станів в експерименті / Стефанов О В, Брипінський С О, Лішко В К, Пожаров В П, Міняйленко Т Д, Розова К В, Середенко М М, Зубаренко О В, Кондратюк В О, Радіонов Б В, Лінник М І. Опубл. 20.12.94 Бюл. №4].

Недоліками аналогу є низька ефективність при лікуванні гіпоксичних станів по дифузному і циркуляторному типам, неточність дозування, активація перекисного окиснення ліпідів в організмі при вдиханні газової суміші з підвищеним вмістом кисню.

Найближчим аналогом до корисної моделі, що заявляється є спосіб корекції гіпоксичних станів шляхом поєднаного застосування пірацетаму та антиоксиданту/антигіпоксанта (тіотриазоліну) [Беленічев І Ф, Мазур І А, Волошин М А, Стець В Р, Коваленко С І, Сидорова І В. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протиішемчної дії тіотриазоліну і пірацетаму та їх комбінація за умов експериментальної ішемії головного мозку // Експериментальна фізіологія та біохімія - 2001 - №4 (16) С 59-65].

Недоліки прототипу

1 Тривале введення препаратів

2 Пероральне введення препаратів

(19) UA (11) 4864 (13) U

3. Неефективність застосування у невідкладних станах.

4. Помірно виражена антигіпоксанта та антиоксидантна дії.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб корекції гіпоксичних станів шляхом застосування комбінованого введення пірацетаму та блокатора глутаматних рецепторів - мемантину для підвищення антиоксидантних та антигіпоксантичних властивостей.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі корекції гіпоксичних станів шляхом застосування пірацетаму та антиоксиданту, згідно до корисної моделі, в якості антиоксиданта/антигіпоксанта використовують мемантин.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є використання для корекції гіпоксичних станів пірацетаму. Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що в якості антиоксиданта/антигіпоксанта використовують мемантин. Порівняльні ознаки подані у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняння винаходу та прототипу по ознаках

Ознака	Прототип	Корисна модель
Ефективність лікування	Низька	Висока
Активізація перекисного окиснення ліпідів при вдиханні повітря з підвищеним вмістом кисню	+	-
Антигіпоксанта дія	Помірна	Виражена
Антиоксидантна дія	Помірна	Виражена
Шлях введення	Інгаляційний	Внутрішньовенний

Мемантин - лікарський препарат, що володіє антиоксидантною антигіпоксичною, ноотропною, церебровасодилатуючою, і психостимулюючою дією. Блокує глутаматні NMDA-рецептори, тим самим знижує надмірний стимулюючий вплив кортикальних глутаматних нейронів на неостріатум, що розвиваються на фоні недостатнього вивільнення дофаміна. Зменшуючи входження іонізованого Са в нейрони, зменшуючи можливість їхньої деструкції. Покращує ослабленню пам'ять, підвищує здатність до концентрації уваги, зменшує втомиюваність. Його синонімом є акатинол - мемантин.

Визначення термінів:

Гіпоксичні стани - це порушення окиснення субстратів в тканинах організму внаслідок затруднення або блоку транспорту електронів в дихальному ланцюгу. А це в свою чергу призводить до порушення антиоксидантного та антигіпоксантичного захисту.

Антиоксидант/антигіпоксанта - лікарський засіб, що здатний посилювати систему антиоксидантного та антигіпоксантичного захисту організму.

Теоретичне підґрунтя для застосування способу.

Для вирішення поставленої задачі підвищення ефективності пірацетаму шляхом застосування мемантину згідно корисної моделі корекції гіпоксичних станів проводилось експериментальне дослідження.

Дані, які наведені в табл. 2 і 3, свідчать про значну активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (підвищення вмісту ТБК-активних продуктів) після дії гострої гіпоксії у всіх досліджуваних структурах головного мозку тварин. Так, у корі вміст ТБКАП збільшувався на 55% ($p < 0,001$); в гіпокампі - на 47% ($p < 0,001$); у хвостатому ядрі - на 39% ($p < 0,001$); у блідій кулі - на 35% ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою. Одночасно значно пригнічувався стан антиоксидантного та антигіпоксантичного захисту нейронів, який представлений каталазою та Na^+ , K^+ -АТФазою. Показники активності каталази та Na^+ , K^+ -АТФази у корі, гіпокампі, хвостатому ядрі, блідій кулі ресструвались, в середньому, достовірно нижчими відповідно на 55% ($p < 0,05$) та 52% у порівнянні з контролем. Таке зростання вмісту продуктів ПОЛ та пригнічення активності антиоксидантної системи можна пов'язати з безпосереднім впливом гіпоксії на головний мозок тварин.

Після введення пірацетаму перед дією гіпоксії спостерігалось достовірне зниження вмісту ТБКАП у корі - у 2,4 рази ($p < 0,001$); гіпокампі - 3,2 рази ($p < 0,001$); блідій кулі - 3,0 рази ($p < 0,001$); хвостатому ядрі - у 2,6 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з групою тварин, які піддавались дії гіпоксії без введення препарату. При цьому активність каталази та Na^+ , K^+ -АТФази вірогідно зростала у всіх досліджуваних структурах в середньому відповідно в 2,4 рази ($p < 0,05$) та 1,8 рази ($p < 0,05$). Такі результати можуть свідчити про нормалізуючий вплив пірацетаму на прооксидантно-антиоксидантний баланс та покращання антигіпоксантичного захисту структур головного мозку за гіпоксії.

Введення мемантину перед дією гіпоксії призводило до зниження показників вмісту ТБКАП всередньому у 2,4 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з тваринами, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин. Водночас активність каталази зростала в корі у 2,6 рази ($p < 0,001$); гіпокампі - 1,6 рази ($p < 0,001$); хвостатому ядрі - 1,8 рази ($p < 0,001$); блідій кулі - 2,9 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з групою, яка знаходилась при гіпоксії без введення мемантину. Активність Na^+ , K^+ -АТФази у тварин, яким перед гіпоксією вводили мемантин, зростала у всіх досліджуваних структурах всередньому в 2 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з групою тварин, які знаходились при гіпоксії без введення мемантину.

У групі тварин, яким перед гіпоксією вводили одночасно пірацетам і мемантин, вміст ТБКАП

достовірно знижувався в середньому у 5,5 рази ($p<0,001$) в порівнянні з тваринами, яким перед гіпоксією вводили фізіологічний розчин. Проте даний показник знижувався лише у 2,1 рази ($p<0,001$) при окремому введенні препаратів. Одночасно активність каталази достовірно зростала у всіх досліджуваних структурах при поєднаному введенні препаратів перед гіпоксією у 3,3 рази ($p<0,001$), а при окремому введенні у 2,2 рази ($p<0,001$) в порівнянні з тваринами, яким перед

гіпоксією вводили фізіологічний розчин. При порівнянні активності Na^+ , K^+ -АТФази після поєднаного і окремого введення пірацетаму та мемантину, спостерігали її зниження в середньому у 1,5 рази ($p<0,001$).

Поєднане ведення пірацетаму та мемантину перед гіпоксією більш ефективно нормалізує дану рівновагу, підвищуючи стійкість нейронів до недостатності кисню ніж окреме введення даних препаратів.

Таблиця 2

Показники антиоксидантної та антигіпоксантиї дії пірацетаму та мемантину у фронтальній корі та гіпокампі щурів за гострої гіпоксії ($M\pm m$, $n=7$)

	Кора (фронтальна частина)			Гіпокамп		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na^+ , K^+ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na^+ , K^+ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)
Контроль	$8,55\pm 0,589$	$1,10\pm 0,056$	$0,38\pm 0,021$	$2,04\pm 0,122$	$1,32\pm 0,055$	$0,62\pm 0,028$
Гіпоксія	$19,03\pm 0,762$	$0,25\pm 0,022$	$0,19\pm 0,014$	$3,85\pm 0,137$	$0,75\pm 0,025$	$0,36\pm 0,016$
Пірацетам	$9,00\pm 0,352$	$0,71\pm 0,041$	$0,24\pm 0,017$	$2,78\pm 0,127$	$1,51\pm 0,037$	$0,49\pm 0,013$
Пірацетам + гіпоксія	$7,92\pm 0,362$	$0,66\pm 0,033$	$0,31\pm 0,016$	$1,20\pm 0,089$	$1,54\pm 0,029$	$0,48\pm 0,017$
Мемантин	$12,13\pm 0,664$	$0,68\pm 0,004$	$0,29\pm 0,017$	$2,99\pm 0,120$	$1,50\pm 0,027$	$0,31\pm 0,018$
Мемантин + гіпоксія	$9,68\pm 0,378$	$0,52\pm 0,023$	$0,48\pm 0,024$	$1,38\pm 0,123$	$1,23\pm 0,019$	$0,55\pm 0,023$
Мемантин+пірацетам	$12,34\pm 0,552$	$0,66\pm 0,032$	$0,24\pm 0,019$	$2,14\pm 0,146$	$1,16\pm 0,033$	$0,47\pm 0,025$
Мемантин + пірацетам + гіпоксія	$4,78\pm 0,319$	$1,04\pm 0,039$	$0,61\pm 0,013$	$0,55\pm 0,079$	$1,76\pm 0,029$	$0,87\pm 0,080$

Таблиця 3

Показники антиоксидантної та антигіпоксантиї дії пірацетаму та мемантину у білій кулі та хвостатому ядрі щурів за гострої гіпоксії ($M\pm m$, $n=7$)

	Біла куля			Хвостате ядро		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na^+ , K^+ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na^+ , K^+ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)
Контроль	$3,47\pm 0,108$	$0,77\pm 0,045$	$1,16\pm 0,021$	$3,18\pm 0,119$	$1,55\pm 0,025$	$1,62\pm 0,025$
Гіпоксія	$5,36\pm 0,118$	$0,27\pm 0,023$	$0,32\pm 0,024$	$5,20\pm 0,097$	$1,02\pm 0,041$	$0,89\pm 0,025$
Пірацетам	$2,71\pm 0,149$	$0,78\pm 0,046$	$0,56\pm 0,023$	$3,21\pm 0,980$	$2,01\pm 0,039$	$0,84\pm 0,360$
Пірацетам + гіпоксія	$1,81\pm 0,137$	$0,85\pm 0,022$	$0,81\pm 0,018$	$2,00\pm 0,042$	$1,54\pm 0,032$	$1,28\pm 0,031$
Мемантин	$3,18\pm 0,136$	$1,04\pm 0,041$	$0,55\pm 0,016$	$3,89\pm 0,067$	$2,11\pm 0,056$	$1,15\pm 0,054$
Мемантин + гіпоксія	$1,93\pm 0,095$	$0,77\pm 0,038$	$0,76\pm 0,025$	$2,49\pm 0,127$	$1,84\pm 0,019$	$1,34\pm 0,040$

	Біда куля			Хвостате ядро		
	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)	ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	Каталаза, мкмоль/хв/мг білка	Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза (мкмольР, за хв на мг білка)
Мемантин + пірацетам	* 2,57±0,173	* 0,45±0,022	* 0,65±0,029			
Мемантин + пірацетам + ппосія	*, **, #, ♦ 0,96±0,051	*, **, #, ♦ 1,18±0,027	*, **, #, ♦ 1,02±0,027	*, **, #, ♦ 0,97±0,039	*, **, # 2,15±0,146	*, **, #, ♦ 1,78±0,039

Примітки

* - показники вірогідно відрізняються від показників контрольної групи (p < 0,05),

** - показники вірогідно відрізняються від показників тварин, які знаходились за ппосія без попереднього введення препаратів (p < 0,05),

- показники вірогідно відрізняються від показників тварин, які знаходились за ппосія з попереднім окремим введенням пірацетаму (p < 0,05),

♦ - вірогідно відрізняються від показників тварин, які знаходились за ппосія з попереднім окремим введенням мемантину (p < 0,05)