

Винахід належить до медицини, конкретно, до фармацевтичних композицій для зняття алкогольної інтоксикації, і може бути використаним для корекції органічних ушкоджень мозку, що мають місце в умовах тривалої алкогольної інтоксикації.

Зловживання алкоголем є серйозною проблемою сучасного суспільства, тому значне поширення алкоголізації призводить до залучення в цей процес, головним чином, людей молодих вікових груп. Розвиток алкоголізації суспільства має важкі медичні і соціальні наслідки, що робить проблему боротьби з алкоголізацією актуальною з позиції теоретичної і практичної медицини.

У патогенезі алкоголізму важлива роль належить порушенням метаболізму в головному мозку [1, 2]. Великі дози алкоголю мають не тільки пряму дію, що веде до змінення психоневрологічного статусу, але і могутню токсичну дію - через наростання в крові концентрації ацетальдегіду, який утворюється під впливом алкогольдегідрогенази в ході метаболізації етанолу. Для підтримки життєво важливих процесів в організмі в умовах будь-якої інтоксикації вимушено реалізуються дві задачі: власне детоксикація (окислювання, зв'язування, виведення) і нерозривно зв'язана з цим процесом задача вишукування додаткових резервів для забезпечення енергії і покриття енергодефіциту, що виник. Токсична дія алкоголю виявляється у тому, що ацетальдегід, провокуючи викид катехоламінів та індоламінів, активує перекісне окислювання ліпідів у біологічних мембранах клітин головного мозку, завдяки чому порушується медіаторний обмін, ускладнюється передача синаптичного сигналу. Складається ситуація, що призводить до зміни функціональної активності нейронів і вимагає залучення додаткових енергетичних ресурсів. З іншого боку, надлишок ацетальдегіду гальмує перенесення відновних еквівалентів дихальним ланцюгом мітохондрій. Виникає протиріччя між енергопотребами нейрона і можливостями його енергоутворюючих систем, внаслідок чого з'являються численні гіпоксичні та ішемічні ділянки. Дані явища набувають стійкого характеру і призводять до органічних ушкоджень мозку.

Існуючі засоби, призначені для зняття алкогольної інтоксикації і лікування алкоголізму, здебільшого, спрямовані на припинення вживання алкоголю. Досягається ця мета застосуванням засобів, що змінюють метаболізм алкоголю, внаслідок чого утворюються продукти, що викликають соматичний дискомфорт і таким чином формується психологічна відраза до алкоголю. Проте, порушення процесів енергоутворення в нейронах залишається поза сферою дії лікарів, а забезпечення репаративних процесів у нейронах лягає на власні, вже ослаблені, компенсаторно-приспосувальні механізми. Відновлення нормальної структури нейронів, за цих обставин, ускладнено, що ставить під сумнів цілковиту успішність лікування.

Є відомими такі засоби для зняття алкогольного сп'яніння:

1) патент РФ №2012350 (МПК А61К35/78, 1994), що містить 20 крапель спиртової настойки перцевої м'яти, 1г бурштинової кислоти, 10 г цукру і воду;

2) патент РФ №2039556 (МПК А61К31/19, 1995) - для лікування алкогольного сп'яніння і зняття абстинентного синдрому, що складається з 0,1-0,3г бурштинової кислоти, 0,025-0,085г лимонної кислоти). Антигіпоксична дія виникає через введення до організму хворого екзогенного енергосубстрату - бурштинової кислоти.

Антигіпоксична дія вищенаведених композицій обумовлена впливом на сукцинатдегідрогеназну систему - унікальний механізм енергопостачання клітини взагалі і нейрона зокрема [3]. Вплив на сукцинатдегідрогеназну систему у кризовій ситуації алкогольної інтоксикації, сприяє перебудові діяльності основних енергоутворюючих процесів шляхом активації дикарбонової частини циклу Кребса і переведення потоку електронів на флавіни (тобто, синтез АТФ в обхід ланцюга цитохромів) і, тим самим, сприяє підвищенню рівня надходження макроергів, що є необхідними для успішної дії репаративних процесів.

До недоліків, наведених вище аналогів, можна віднести той момент, що вони, на жаль, не знижують рівня порушень структурно-функціональної організації ЦНС, які є причиною десинхронізації роботи основних ланок аналізаторів та наступного порушення діяльності ЦНС - головної регуляторної системи всього організму, його вищих інтегративних функцій.

Найближчим до заявленої композиції за суттю та результатом, що досягається, є засіб для зниження алкогольного сп'яніння, попередження і зняття алкогольної інтоксикації і похмільного синдрому (патент РФ № 02160589, МПК А61К31/194, А61Р25/32, 2000), що містить активні компоненти - сукцинати (10-400мг), фумарати (2-300мг), α -глутамати (10-400мг), допоміжний агент - аскорбінову кислоту, а також цукрозамінник. Введення в організм активних компонентів суміші, забезпечує нормалізацію діяльності дикарбонової частини енергетичного циклу Кребса, сприяє зниженню рівня гіпоксії і розвитку відновних процесів. Широкий діапазон вмісту активних компонентів у суміші, що пропонується у прототипові, дозволяє проводити курс лікування з урахуванням індивідуального стану потерпілого.

Проте, наведений засіб не усуває одну з основних причин декомпенсації енергетичного обміну в головному мозку, що призводить до порушення структурно-функціональної організації ЦНС, а саме, не усуває порушення медіаторного обміну (катехоламінів і трансмітерних амінокислот) і гіпоксичного ушкодження нейронів. При порушенні обміну трансмітерних амінокислот зберігається підвищена потреба в енергозабезпеченні специфічних функцій ЦНС, тим самим, виключається можливість перерозподілу енергопостачання убік репаративних процесів ЦНС і відновлення її структурно-функціональної організації. Компоненти композиції прототипу не сприяють і загальседативній антистресорній дії, що є необхідною для нормалізації енергообміну в ЦНС.

В основу винаходу покладена задача забезпечення корекції (ефективної реабілітації) структурно-функціональної організації ЦНС під час алкогольної інтоксикації шляхом активації найбільш ефективних реакцій циклу енергоутворення, зниження стресорного напруження організму, нормалізації обміну амінокислот-трансмітерів. Досягнення цих результатів веде до зменшення енергозалежної функціональної активності мозку, оптимізації репаративних процесів і відновленню структури нейронів і, за остаточним підсумком, усуває наслідок алкогольної інтоксикації.

Поставлена задача вирішується тим, що відомий засіб для зняття алкогольної інтоксикації на основі бурштинової кислоти додатково містить такі діючі речовини, як гамма-аміномасляна кислота й екстракт кореня валеріани при наступному співвідношенні компонентів на 1000 мг:

Бурштинова кислота або її фармацевтично прийнятні солі	400,0-560,0
Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК, амінолон)	150,0-200,0
Екстракт кореня валеріани	5,0-10,0
Цільова добавка	Решта

У якості фармацевтичне прийнятних солей бурштинової кислоти засіб містить, щонайменше, моносукцинат калію чи моносукцинат натрію. Бурштинова кислота або її фармацевтично прийнятні солі, а також гамма-аміномасляна кислота є діючими (активними) компонентами композиції, екстракт кореня валеріани - допоміжним. Співвідношення діючих речовин композиції - бурштинової кислоти (або її солей) до гамма-аміномасляної кислоти складає (2,0-3,7):1.

Під цільовою добавкою передбачається використання наповнювача. Ним може бути, принаймні, один із цукрозамінювачів, наприклад: фруктоза, молочний цукор, глюкоза і т.п. Засіб є порошковою сумішшю або таблеткою.

При зіставленні відмітних ознак об'єкта, що заявляється, з ознаками прототипу, можна дійти висновку, що винахід не є частиною технічного рівня, бо в загальнодоступних джерелах не виявлено всієї сукупності ознак, характерних для винаходу.

Спосіб відповідає винахідницькому рівню тому, що нами не виявлено рішень з використанням істотних ознак заявленої композиції для досягнення аналогічного технічного результату. Ознаками, відмітними від прототипу, є більш висока доза бурштинової кислоти, а також додаткові компоненти композиції: друга активна речовина композиції - гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і допоміжна - екстракт валеріани. Внесок кожного з компонентів ми пояснюємо в такий спосіб: Пропонована доза бурштинової кислоти або однієї з її фармацевтично прийнятних солей - 400-560мг уможливорює примусову активацію сукцинатдегідрогеназної системи в клітинах мозку, це підвищує ефективність використання кисню, що надходить у клітину і забезпечує збільшення енергоутворення. У той час, як терапевтична доза бурштинової кислоти в композиції прототипу 10-400мг, також як і максимальна доза, використовувана в композиціях аналогів 0,1-0,2г забезпечують тільки підтримуючу дію стосовно процесів енергозабезпечення нейрона; Гамма-аміномасляна кислота (амінолон, ГАМК), у дозуванні 0,15-0,20г на прийом, сприяє зниженню функціональної активності ЦНС, що є необхідним для відновлення керованості процесами енергозабезпечення і нормалізації медіаторного обміну; Екстракт кореня валеріани впливає загальноослаблюючим, антистресорним чином, створює фон для реалізації активності двох інших компонентів суміші, бо знижує потреби в енергозабезпеченні специфічних функцій нейронів і зменшує інформаційне навантаження на вищі відділи ЦНС.

Пропонована суміш компонентів забезпечує взаємне доповнення механізмів їхньої біологічної дії, у результаті чого з'являється нова якість композиції - керованість процесами енергозабезпечення вітальних процесів у клітині мозку з одночасною активацією енергоутворення, що уможливорює корекцію ушкоджень структурних компонентів ЦНС.

Підтвердженням наявності причинно-наслідкового зв'язку між сукупністю істотних ознак винаходу, що заявляється, і досягнутими технічними результатами є дані, отримані в ході експериментальних досліджень на лабораторних щурах. Вибір щурів об'єктом дослідження пояснюється тим, що невелика тривалість їхнього життя дозволяє простежити перебіг всіх етапів алкоголізації за досить короткий термін. З іншого боку, щури, за своїми біологічними властивостями, схильні до алкоголізації, тобто залучаються до цього процесу, практично, на сто відсотків.

Дослідження проводилися в двох групах щурів, дослідній (n=10) і контрольній (n=10). Тварини обох груп, що брали участь у 30-денному експерименті, мали вільний вибір між водою і 15%-ним етанолом на р-ні глюкози. Перші 10 діб період алкоголізації спливав без застосування будь-яких засобів-коректорів. Починаючи з 10-х доби, на тлі триваючого вільного споживання алкоголю, дослідній групі вводили перорально суміш компонентів, відповідно до заявленої формули винаходу, згідно з вагою тварини. Контрольній групі - тільки 15 % етанол на р-ні глюкози. Критерієм оцінки ступеня алкоголізації була одноразова кількість алкоголю і динаміка його споживання протягом 30-денного експерименту. Результати представлені на Фіг. 1. Відповідно до одержаних результатів, споживання алкоголю (мл/сут) на 30-й день, відносно вихідних даних, підвищилось у тварин контрольної групи у 6 разів (з 10,0±0,85 до 60,4±7,2). У той же час у щурів дослідної групи, що одержували з 10-ї доби алкоголізації заявлену композицію, не було достовірної різниці між рівнем споживання етанолу в 1-й і на 30-й день експерименту (17,0±1,5 і 21,0±2,5). Ці дані підтверджувалися зміною активності ферментів окислювально-відновних процесів енергоутворюючих циклів (сукцинатдегідрогеназа) у нейронах кори мозку щурів. У контрольної групи процеси були виражені слабкіше і відбувалися повільніше практично в 1,5 рази (p<0,001) ніж у тварин, які одержували композицію, що заявляється, (2,1±0,01 і 2,87±0,04 відповідно).

Характерною рисою гістологічної картини (на зрізі головного мозку) для алкоголізованих щурів контрольної групи була наявність осередків гангліозно-клітинних випадів, що свідчили про загибель нейронів. У дослідній групі (алкоголізація + композиція, що заявляється,) осередки гангліозно-клітинних випадів не визначалися, судини мозку зберігали звичайну будову; не змінювалася і структурно-функціональна організація кори мозку.

При порівнянні заявленого засобу (I) з композицією прототипу (II) за досягненим технічним результатом, виявилось, що застосування засобу (I) сприяло зниженню кількості споживаного алкоголю до 30-ї доби, практично, удвічі (18мл/сут проти 34мл/сут). У тварин (I) осередки гангліозно-клітинних випадів гістологічним способом не визначалися; структурно-функціональна організація кори мозку (співвідношення різних типів нейронів) у піддослідних тварин цієї групи практично відповідала інтактним, у той час як у тварин (II) зустрічалися одиничні осередки гангліозно-клітинних розряджень (Табл. 1). Найбільш показовим типом нейронів, для визначення спрямованості змін структурно-функціональної організації кори мозку, є гіперхромні

нейрони. На фіг.2 представлена діаграма, на якій чітко відстежуються відмінності між групами порівняння. Якщо на 10-ту добу алкоголізації достовірної різниці (розрахованої за критерієм Ст'юдента-Фішера) ще нема між групами, за кількістю гіперхромних нейронів на гістологічних препаратах, то на 20-ту добу рівень вірогідності між (I) і (II) вже склав $p < 0,01$, а на 30-ту досяг $p < 0,001$, що однозначно свідчить про позитивну динаміку обмінних процесів у мозку щурів групи (I), а, отже, і про більш високий технічний ефект заявленої композиції.

Таблиця 1

Порівняння структурно-функціональної організації кори мозку пацюків, що одержували і композицію, що заявляється, (I) і засіб прототипу (II), %

Типи нейронів	Терміни						
	Інтактні тварини	10 доба		20 доба		30 доба	
		I	II	I	II	I	II
Нормохромні	48,4±3,5	51,6±2,5	51,4±2,9	34,6±3,5	29,4±3,0	44,4±3,9	13,8±2,0
Гипохромні	16,4±2,1	23,6±1,1	24,8±1,9	12,2±0,9	9,8±0,8	15,0±1,6	13,8±5,0
Гиперхромні	16,2±1,8	8,6±1,3	7,6±1,8	15,0±0,9	10,4±1,1	14,4±0,9	1,2±0,23
Проміжні	19,0±3,1	16,2±0,8	16,2±1,9	38,0±3,7	50,4±2,5	26,2±1,8	71,2±5,0

Таким чином, всі, одержані в експерименті дані, лягли в основу системної порівняльної оцінки контрольної і дослідних груп щурів, на рівні: цілісного організму (динаміка споживання етанолу); органному рівні (морфологія нейронів); клітини (енергетична система, активність СДГ).

Особливості стану гомеостазу експериментальних тварин, що оцінювався на різних ієрархічних рівнях біологічної організації, дозволяють стверджувати, що заявлений засіб зменшує енергозалежну функціональну активність мозку, оптимізує репаративні процеси, відновлює структуру нейронів і, за остаточним підсумком, усуває наслідок алкогольної інтоксикації.

Оптимальне співвідношення 2-х активних компонентів (бурштинова кислота : ГАМК) у лікарській формі знайдене емпірично, і має знаходитися в межах від 2,0:1 до 3,7:1.

Кожний з компонентів композиції, в інтервалах дозувань, наведених у формулі винаходу, є добре вивченим фармакопейним засобом.

Пропонований засіб у вигляді порошку одержують безпосереднім змішуванням усіх вхідних у його склад компонентів у сухому виді. Для одержання таблетки здійснюють наступне сухе таблетування.

Перелік фігур

Фіг.1. Динаміка споживання алкоголю щурами у 30-денному експерименті

Порівнюють між собою: 1) контрольна група щурів (споживання 15% етанолу на розчині глюкози) та 2) дослідна група (споживання 15% етанолу + заявлена суміш).

Перші 10 діб - період алкоголізації, ідентичний в обох групах. З 11-ї доби, дослідній групі за умов тривалого споживання алкоголю, вводили суміш компонентів, відповідно до заявленої формули винаходу. Ступінь алкоголізації визначали за кількістю (дозою) алкоголю, вжитого одноразово, а також динаміка його споживання впродовж експерименту.

Фіг.2. Вплив заявленої композиції на кількість гіперхромних нейронів у порівнянні із засобом прототипу на тлі алкоголізації

На фіг.2 представлена діаграма, що демонструє морфологічні відмінності у структурно-функціональній організації мозку (за критерієм кількості гіперхромних нейронів, що виявився найбільш демонстративним) між двома дослідженими групами щурів, яким вводили різні антиалкогольні засоби (заявлений засіб та композицію за прототипом, - позначення на діаграмі). Результати: достовірність різниці між групами (20-та доба алкоголізації $p < 0,01$; 30-та - $p < 0,001$) свідчить на користь заявленого засобу (I).

Нижче наведені приклади композицій для зняття алкогольної інтоксикації як ілюстрації винаходу, що заявляється.

Приклад 1.

Готування таблетки, 500мг

Включає змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Бурштинова кислота	280	
Амінолон (ГАМК)	100	2,8:1,0
Сухий екстракт валеріани	5	
Фруктоза	115	

Після безпосереднього змішування всіх компонентів у сухому виді роблять наступне сухе таблетування.

Приклад 2

Готування таблетки, 500мг

Змішують порошкоподібні компоненти у сухому виді в наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моноуксидат калію	200	
Амінолон (ГАМК)	100	2,0:1,0
Сухий екстракт валеріани	5	
Глюкоза	150	

Наступний крок після змішування всіх компонентів - сухе таблетування.

Приклад 3

Готування таблетки, 1000мг

Роблять змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моноуксидат калію	400	
Амінолон (ГАМК)	150	2,7:1,0
Сухий екстракт валеріани	10	
Фруктоза + глюкоза в рівному співвідношенні	440	

Після прямого змішування всіх компонентів їх пресують у сухому виді для одержання таблетки.

Приклад 4

Готування таблетки, 1000мг

Роблять змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моноуксидат калію	560	
Амінолон (ГАМК)	150	3,7:1,0
Сухий екстракт валеріани	10	
Молочний цукор + глюкоза в рівному співвідношенні	280	

Після прямого змішування всіх компонентів у сухому вигляді роблять наступне сухе таблетування.

Приклад 5

Готування порошку, 500мг

Роблять змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моноуксидат калію	240	
Амінолон (ГАМК)	90	3,7:1,0
Сухий екстракт валеріани	3	
Молочний цукор	167	

Приклад 6

Готування порошку, 1000мг

Роблять змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моноуксидат калію	480	
Амінолон (ГАМК)	180	2,7:1,0
Сухий екстракт валеріани	5	
Фруктоза + молочний цукор у рівному співвідношенні	335	

Приклад 7

Готування порошку, 1000мг

Роблять змішування порошкоподібних компонентів у наступних пропорціях:

Компоненти	Маса, мг	Співвідношення Бурштин: ГАМК
Моносукцинат калію	560	3,7:1,0
Амінолон (ГАМК)	150	
Сухий екстракт валеріани	10	
Фруктоза + молочний цукор у рівному співвідношенні	280	

Засіб, що заявляється, рекомендується застосовувати до, чи під час, або через 1,5-2 години після вживання алкоголю, не менш, ніж 1-2 таблетки у день у 500мг або 1 таблетку у 1000мг. В екстремальних умовах (за умов гострої інтоксикації) дозу засобу можна збільшити до 4-5 таблеток у 500мг (2 табл. у 1000мг).

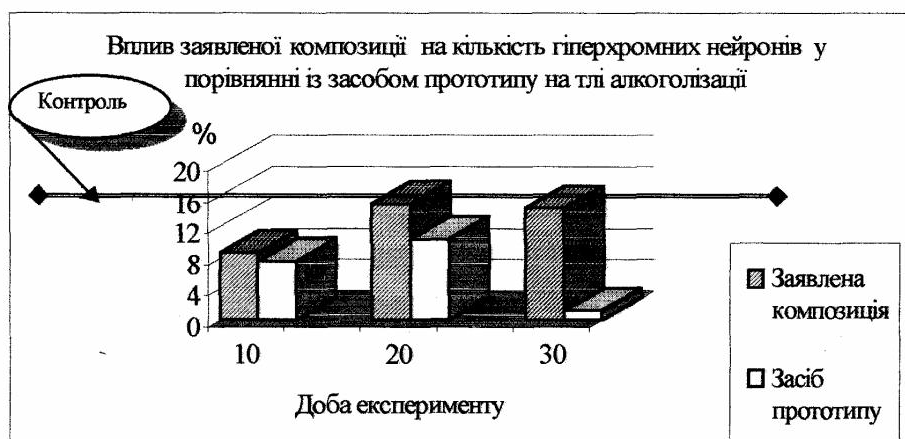
Тривалість курсового (безупинного) приймання засобу складає 40-45 діб, частота повторення курсів - один раз у 6 місяців.

Джерела інформації:

1. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н., Нейрохимия и фармакология алкоголизма.- М.: Медицина, 1985.- 224 с.
2. Павловская Н.Я., Каюмов Б.М. Морфологические изменения сенсомоторной коры мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации // Ж. неврол. и психиатр.- 1981. - т.81, №10. - С.1557-1560.
3. Попова Э.Н. О влиянии алкоголя на нейроны коры головного мозга // Ж. неврол. и психиатр.- 1979. - Т. 80, №12. - С.1674-1678.



Фіг.1



Фіг.2