



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39673 (13) A

(51) 7 A61K31/33, A61K31/195,
A61P9/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(21) 2000127146

(22) 12 12 2000

(24) 15 06 2001

(46) 15 06 2001, Бюл. № 5, 2001 р

(72) Лук'янчук Віктор Дмитрович, Бирик Олена
Юріївна Дзюба Олександр Миколайович(73) ЛУК'ЯНЧУК ВІКТОР ДМИТРОВИЧ, БИРИК
ОЛЕНА ЮРІЇВНА, ДЗЮБА ОЛЕКСАНДР МИКО-
ЛАЙОВИЧ, ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕ-
ДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб комбінованої лікарської профілактики ішемічного інсульту головного мозку за допомогою застосування ацелізіну в комбінації з потриазоліном, який відрізняється тим, що для підвищення ефективності лікарської профілактики гострих порушень мозкового кровообігу за типом ішемії призначають антиоксидант з протипоксичними властивостями потриазолін у дозі 2 мл 2,5% розчину та дезагрегант ацелізин у дозі по 500 мг внутрішньовенно 3 рази на добу терміном 7 днів, а в наступні 7 днів - 2 рази на добу.

Винахід належить до медицини, а саме до вирішення питань лікарської профілактики патологічних станів, зумовлених гострою ішемією головного мозку.

Протягом останніх десятиріч набула особливого сенсу проблема поліпшення стану здоров'я населення України з цереброваскулярної патології. За даними Міністерства охорони здоров'я зростання поширеності та захворюваності на ішемічні ураження мозкової тканини, які значно (5-1) преважують над геморагічними, стає актуальним питанням для сучасної медицини. Складними є наслідки гострих порушень мозкового кровообігу ішемічного генезу у гострому періоді ішемічного інсульту помирають близько 30% хворих, а на протязі одного року рівень летальності складає понад 55%. При цьому майже половина хворих мають неврологічний дефіцит, а 25% з них неспроможні до самостійного життя. За статистичними даними, саме церебральні інсульти стають найчастішою причиною хронічної фізичної непрацездатності населення, бо за останні роки намітилася неохотна тенденція до "омолодження" цієї цереброваскулярної патології.

Існує відомий спосіб медикаментозної профілактики неврологічних порушень, що виникають внаслідок гострої редукції мозкового кровообігу. Він полягає у тому, що з метою попередження виникнення структурно-функціональних розладів тканини головного мозку, а також поліпшення життєздатності нейронів в зоні ішемічного ураження запропоновано призначати один з високоефективних церебропротекторних лікарських засобів з групи

ноотропів - пірацетам в дозі по 300 мг тричі на добу терміном 3-4 тижня.

Засіб в терапевтичних дозах малотоксичний, не викликає побічних ефектів та ускладнень, покращує перебіг біоенергетичних процесів в клітинах ішемізованої ділянки мозку, сприяє поліпшенню білоксинтетичної функції, інгібує ініційоване вільними радикалами лігдперекислення в нейрональних мембранах.

До недоліків прототипу належать: 1) необхідність застосування препарату тривалим курсом для реалізації його нейропротекторної дії в умовах ішемічного ураження (тривалий патентний період); 2) відносно низька його фармакотерапевтична активність при застосуванні в гострому періоді ішемічного інсульту, яка зумовлена підсиленням амінацидергічної нейротрансмісії, що значно ускладнює ексайтотоксичність глутамату та аспартату; 3) виникнення явищ збудження, підвищеної дратівливості, порушень сну, диспепсичних проявів при застосуванні у деяких хворих; 4) у пацієнтів похилого віку інколи призначення пірацетаму викликає загострення коронарної недостатності, що потребує зменшення дози або припинення застосування препарату; 5) наявність протипоказань - вагітність та гостра ниркова недостатність; 6) відносна дороговизна курсового лікування.

В основу винаходу встановлено ціль розробити та запропонувати високоефективний патогенетично обґрунтований спосіб комбінованої лікарської профілактики ішемічного інсульту головного мозку, який ґрунтується на призначенні потриазоліну в дозі 2 мл 2,5% розчину та ацелізіну

(19) UA (11) 39673 (13) A

500 мг внутрішньовенно 3 рази на добу терміном 7 днів, а в наступні 7 днів - 2 рази на добу, що забезпечує зменшення інтенсивності перебігу клінічних симптомів, а також фармакокорекцію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі хворих на користь переваги антиокислювальних процесів над вільнорадикальним окисленням.

Запропонований засіб заснований на результатах клінічних спостережень за 50 хворими дисциркуляторною енцефалопатією віком від 44 до 62 років. Всі хворі незалежно від віку та клінічних проявів захворювання були поділені на 2 групи по 25 хворих. Пацієнти першої групи отримували лікування у відповідності з запропонованим способом, а другої - згідно з нині існуючим (прототип).

Наведені в табл. 1 результати досліджень переконливо свідчать про те, що спосіб комбінованої лікарської профілактики, який пропонується, має істотні переваги перед існуючим, що полягає передусім у вірогідному зниженні вмісту основних компонентів процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які оцінювали за рівнем дієвих конюгатів, кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тюрбарбітуровою кислотою, а також у підвищенні вмісту і активності основних компонентів ендогенної антиоксидантної системи, про стан якої судили за активністю основного ферменту - каталази та за показниками перекисної резистентності еритроцитів у хворих на ішемічний інсульт.

В основу теоретичного обґрунтування необхідності застосування комбінованої лікарської профілактики ішемічного інсульту покладено дані літератури, надруковані у вітчизняних та закордонних джерелах [1-5], а також результати власних досліджень, які вказують на багатогранність патогенезу цієї цереброваскулярної патології, ключовою ланкою механізму формування якої є порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу в нейронах різних структур головного мозку. Циркуляторні порушення, які виникають при цьому, в свою чергу формують кисеньозалежний стан, що проявляється у церебральній ішемії. Виходячи з цього, стає зрозумілим необхідність одночасно впливати на різні ланки багатосходинового патогенезу інсульту головного мозку ішемічного генезу. З цієї метою нами в якості протекторних засобів були обрані препарати, згідно з особливостями фармакодинаміки яких спроможні корегувати окислювально-антиоксидантну рівновагу шляхом реалізації антирадикальної активності з наступним інгібуванням процесів ПОЛ захищаючи таким чином антиоксидантну систему організму від її виснаження. При цьому, досить доцільним бачиться введення препаратів, спроможних забезпечувати фармакологічну регуляцію мікроциркуляторного русла.

В світі вищевказаного нами в якості засобів медикаментозної профілактики ішемічного інсульту обрані тіотриазолін в комбінації з ацелізином (водорозчинна форма кислоти ацетилсаліцилової). Ці потенційні протектори ішемічних ушкоджень головного мозку у повному обсязі відповідають вимогам, які пред'являються до препаратів в плані їхніх можливостей спричиняти фармакокорекцію вказаних вище порушень, що формуються в умовах ішемії головного мозку.

Експериментальним обґрунтуванням доцільності та ефективності застосування засобів лі-

карської профілактики цереброваскулярної патології ішемічного генезу, що пропонується, були результати серії скринінгових досліджень згідно з якими з 11 вивчених потенційних церебропротекторних засобів найвищу активність проявили ацелізин та тіотриазолін, профілактична дія яких при комбінованому застосуванні збільшується у значній мірі (див. табл. 2). Ішемічний інсульт експериментально моделювали шляхом двобічного перетину загальних сонних артерій у білих щурів лінії "Вістар" вагою 160-200 г. В умовах даної експериментальної моделі гострої цереброваскулярної патології за допомогою двухфакторного експерименту встановлено, що ацелізин в комбінації з тіотриазолом найвищу церебропротекторну ефективність виявляють в дозах 43,5 мг/кг та 67,9 мг/кг відповідно за 70 хвилин до початку оклюзії магістральних судин мозку (див. табл. 3).

Таким чином, як видно з наведених матеріалів, ацелізин та тіотриазолін значно перевищують ефективність інших досліджених потенційних протиішемічних препаратів, в тому числі і обраний нами в якості прототипу - пірацетам.

Додатковим експериментальним доказом переваг засобів медикаментозної профілактики ішемії головного мозку, що пропонується, над прототипом є результати біохімічних досліджень, проведених в порівняльному аспекті у різноманітних структурах головного мозку, які наведені у табл. 4-6. Гостру церебральну ішемію моделювали шляхом двобічного перетину загальних сонних артерій у наркотизованих тіопентал-натрієм (70 мг/кг) щурів.

Дослідження проводили на 4 групах. Першу (інтактні) складали хібнопрооперовані тварини, другу (контроль) - щури з оклюзованими загальними сонними артеріями без препаратів, третю - тварини, які за 70 хвилин до початку моделювання цереброваскулярної патології, що вивчається, отримували внутрішньочеревинно ацелізин в комбінації з тіотриазолом в дозах 43,5 мг/кг та 67,9 мг/кг відповідно, четверту - щури, яким з профілактичною метою внутрішньочеревинно вводили пірацетам в дозі 250 мг/кг за 30 хвилин до оперативного втручання. Забор мозку та виділення його структур (кора, стовбур, гіпокамп) проводили через 6 годин після двобічного перетину загальних сонних артерій, бо саме протягом цього терміну спостерігалась максимальна загибель тварин контрольної групи.

Інтенсивність вільнорадикального окислення фосфоліпідів нейрональних мембран досліджували за допомогою методу біохемілюмінесценції, вимірюючи та аналізуючи амплітуду її швидкого спадачу [11]. Дані, наведені у табл. 4, переконливо свідчать про наявність спроможності у комбінації високоефективних нейропротекторних засобів, що пропонується, попереджати накопичення перекисних продуктів в першу чергу, гідроперекисів ліпідів, у тканинах головного мозку в протилежність аналогічній спроможності у пірацетаму в умовах нашого експерименту.

Вивчення динаміки зміни рівня продуктів ПОЛ в структурах мозку дозволило встановити, що профілактичне застосування ацелізину в комбінації з тіотриазолом в значному ступені попереджає, а в деяких випадках повністю нормалізує утворення і накопичування в тканині мозку первин-

них - дієнові кон'югати, проміжних - гідроперекиси ліпідів та кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою. До того ж з даних, наведених у табл. 5, видно суттєву перевагу в церебропротекторній дії комбінації лікарських засобів, що пропонується, над прототином.

Оскільки окислювально-антиоксидантна рівновага організму характеризується з одного боку інтенсивністю вільнорадикального окислення, а з іншого - станом антиокислювальної системи, то в нашому дослідженні вивчалися деякі показники вмісту окремих компонентів цієї системи за умов експериментальної гострої церебральної ішемії. Встановлено, що застосування комбінації ацелізіну та тіотриазоліну з профілактичною метою попереджає зменшення концентрації та сприяє підвищенню активності супероксиддисмутази та каталази через 6 годин після двобічного перетину загальних сонних артерій (див. табл. 6).

Висновок

Наведені експериментальні та клінічні дані, отримані з урахуванням теоретичного обґрунтування, з досить високим ступенем переконливості доказують переваги засобу комбінованої лікарської профілактики ішемічного інсульту, що заявляється.

ЛІТЕРАТУРА

1 Вінчук С.М. Сучасні досягнення у вивченні патогенезу та лікуванні ішемічних порушень мозкового кровообігу / Актова промова 23 вересня 1998 р. - К, 1998. - 27 с.

2 Intraluminal increase of superoxide anion following transient focal cerebral ischemia in rats / Mori T., Asano T., Matsui T., Muramatsu H. // Brain Res. 1999. - V. 8, №2. P. 350-357.

3 Hammerman C., Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury: The ultimate pathophysiologic paradox // Clin Perinatol. - 1998. V. 25. №3. P. 757-777.

4 Метаболічні аспекти формування хронічного гомеостазу в екстремальних станах / Тимошко М.Ф., Єлисеєва О.П., Кобилянська Л.І., Тимошко І.Ф. Львів, 1998. - 142с.

5 Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишемического церебрального инсульта // Лк. справа. 1998. - №1. - С. 58-65.

6 Клінічні аспекти застосування в офтальмологічній практиці нового протиішемічного антиоксидантного препарату тіотриазоліну при гострій судинній оптичній нейропатії / Мазур И.А., Максименко С.Ф., Бєленічев І.Ф., Тараненко Д.А. // Ліки. - 1995. - №5-6. - С. 133-135.

7 Славкин Ю.Л., Славкина Т.Ю. Патока О.В. Отдаленные результаты лечения тиотриазолином и тиотриазалином с пираретамом головной боли у детей // Сборник наук. пр. "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики". - Запоріжжя, 1999. - Випуск 3. - С. 266-270.

8 Противоишемическая защита головного мозга с помощью водорастворимой формы аспирина - ацелизина / Гельпухов В.И., Билеко М.В., Тихомирова А.И., Комаров П.Г., Моргаков А.А. // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. - 1992. - №2. - С. 156-159.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка впливу тіотриазоліну в комбінації з ацелізином та прототипу (пірацетам по 300 мг тричі на добу) на деякі показники стану ПОЛ і антиоксидантної системи після курсу медикаментозної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу

Показник, що вивчається	Значення показника			
	Тіотриазолін та ацелізин		Пірацетам (прототип)	
	До призначення	Після призначення	До призначення	Після призначення
Дієнові кон'югати (ммоль/л)	1,68±0,16	1,02±0,11*	1,35±0,14	1,21±0,13
Продукти ПОЛ, що реагують з ТБК (нмоль/л)	96,5±8,92	51,6±4,96*	84,2±7,96	69,3±7,29
Каталаза (мкат/л · 10 ³)	21,3±2,69	32,7±4,16*	19,7±1,82	24,5±2,93
Перекисна резистентність еритроцитів (% гемолізу)	14,9±1,63	8,3±0,99*	12,7±1,13	11,2±1,08

*Різниця вірогідна.

Таблиця 2

Вплив препаратів, які досліджуються, на динаміку летальності щурів
з гострою ішемією головного мозку

Препарат	Шлях введення	Доза, мг/кг	Відсоток загибелі щурів у різний час (год)								Р
			1	6	12	24	36	48	72	96	
Контроль	—	—	37,5	75,0	87,5	90,3	100,0	—	—	—	—
Пірамілон	В/черевинно	20	0	0	12,5	37,5	50,0	50,0	50,0	62,5	<0,025
Пірацетам	В/черевинно	250	12,5	37,5	50,0	87,5	87,5	100,0	—	—	>0,025
Напроксен	В/шлунково	100	0	62,5	62,5	75,0	75,0	75,0	87,5	87,5	>0,025
Ацетілцистеїн	В/черевинно	250	12,5	50,0	62,5	87,5	87,5	87,5	87,5	87,5	>0,025
Ацелізін	В/черевинно	100	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	25,0	25,0	<0,025
Емоксилін	В/черевинно	15	0	12,5	12,5	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	<0,025
Фламін	В/шлунково	200	0	0	25,0	37,5	37,5	37,5	50,0	50,0	<0,025
Сілібор	В/шлунково	200	12,5	25,0	37,5	62,5	62,5	75,0	87,5	87,5	<0,025
Тіотриазолін	В/черевинно	100	0	12,5	12,5	37,5	37,5	37,5	50,0	50,0	<0,025
Димексид	В/черевинно	1000	25,0	25,0	25,0	25,0	37,5	37,5	37,5	37,5	<0,025
Флавінат	В/черевинно	0,5	0	0	0	12,5	12,5	25,0	62,5	75,0	<0,025
Ацелізін + тіотриазолін	В/черевинно	43,5, 67,9	0	12,5	25	25	37,5	37,5			

Примітка Р - дано у порівнянні з контролем (через 36 годин)

Таблиця 3

Вживаність щурів (%) при гострій ішемії головного мозку на фоні використання комбінації
ацелізіна з тіотриазоліном в різний час її введення

Час введення	1 год	6 год	12 год	24 год	32 год	48 год	72 год	96 год
За 240 хв до перев'язки	100	100	50	16,6	16,6	0	0	0
За 120 хв до перев'язки	100	100	100	50	50	50	50	50
За 60 хв до перев'язки	100	64,8	50	33,3	16,6	0	0	0
В момент перев'язки	64,8	50	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
Через 60 хв після перев'язки	84,6	50	33,3	16,6	0	0	0	0
Через 120 хв після перев'язки	84,6	84,6	50	0	0	0	0	0
Контроль	84,6	50	16,6	0	0	0	0	0

Таблиця 4

Порівняльна оцінка впливу тіотриазоліну в комбінації з ацелізином і прототипу на амплітуду швидкого спалаху біохемілюмінесценції в різних структурах мозку щурів в умовах церебральної циркуляторної ішемії тривалістю 6 годин (n= 6-10)

	Інтактні	Контроль (ішемія без препаратів)	Ацелізин та тіотриазолін	Пірацетам (прототип)
Кора	302,2±42,6	4296±529,1	3584±396,1	4098±391,7
Стовбур	174,7±18,8	5075±482,6	3846±402,6/**	5126±571,6
Гіпокамп	225,4±25,8	5500±598,2	4199±478,3*	5249±539,5

* - порівняно з контролем

** - порівняно з прототипом

Таблиця 5

Порівняльна оцінка впливу тіотриазоліну в комбінації з ацелізином і прототипу на стан ПОЛ в різних структурах мозку щурів в умовах церебральної циркуляторної ішемії тривалістю 6 годин (n= 6-10)

	Інтактні	Контроль (ішемія без препаратів)	Ацелізин і тіотриазолін	Пірацетам (прототип)
Дієнові кон'югати (нмоль/л)				
Кора	1,511±0,278	1,854±0,219	1,240±0,116*/**	1,720±0,19
Стовбур	1,193±0,251	1,685±0,154	1,078±0,088*/**	1,626±0,169
Гіпокамп	1,204±0,132	1,636±0,117	1,256±0,176*/**	1,536±0,21
Гідроперекиси ліпідів (ум. од.)				
Кора	11,93±1,99	26,01±3,24	8,66±0,401*/**	21,26±2,56
Стовбур	12,81±1,93	29,43±0,65	11,57±0,31*/**	19,15±2,09
Гіпокамп	18,33±2,47	21,75±1,55	10,74±0,80*/**	18,26±1,98
Продукти ПОЛ, які реагують з ТБК (нмоль/л)				
Кора	17,27±1,75 %	38,46±3,11	8,653±1,24*/**	29,52±3,60
Стовбур	12,5±1,16	37,73±0,84	12,93±1,84*/**	31,51±5,02
Гіпокамп	18,55±1,92	27,88±1,98	10,15±1,97*/**	24,32±2,86

*Порівняно з контролем.

** Порівняно з прототипом

Таблиця 6

Порівняльна оцінка впливу тіотриазоліну в комбінації з ацелізином і прототипу на стан антиоксидантної системи організму в різних структурах мозку щурів в умовах церебральної циркуляторної ішемії тривалістю 6 годин (n=6-10)

	Інтактні	Контроль (ішемія без препаратів)	Ацелізин та тіотриазолін	Пірацетам (прототип)
Супероксиддисмутаза (% інгібування)				
Кора	80,4±1,36	49,29±7,34	59,40±4,58*/**	49,6±7,31
Стовбур	66,68±1,33	36,82±3,47	66,14±4,08*/**	40,26±5,95
Гіпокамп	70,44±1,32	36,22±5,90	62,15±3,54*/**	41,26±7,13
Каталаза (мкат/л • 10 ³)				
Кора	21,24±1,80	10,22±0,099	18,0±1,72*	14,76±0,17
Стовбур	24,51±2,44	12,17±0,14	19,38±1,59*	15,28±0,18
Гіпокамп	19,52±1,80	11,83±0,13	18,34±1,12*	13,91±0,12

**Порівняно з контролем.

*Порівняно з прототипом.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03