



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56076

(13) A

(51) 7 A61P25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ СУДОМНИХ СТАНІВ

1

2

(21) 2002108419

(22) 23 10 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.

(72) Ярош Олександр Кузьмич, Мамчур В'ячеслав  
Йосипович, Мандзюк Ярослава Петрівна, Ярош  
Олег Олександрович(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, Ярош

Олександр Кузьмич

(57) Засіб для профілактики судомної готовності та  
лікування судомних станів, який відрізняється  
тим, що як компоненти до його складу входять  
гаммаамінобутирова кислота (аміналон) та  
мелатонін в такому співвідношенні складових, в г

гаммаамінобутирова кислота

(аміналон)

0,05-10

мелатонін

0,0005-0,01

Винахід відноситься до медицини, як-то до лікарських засобів, що застосовуються в неврології, психіатрії, педіатрії та геронтології з метою попередження судомної готовності та пригнічення перебігу судом з одночасним підвищенням супротиву токсичній дії антисудомних засобів.

Відомо, що судомні є одним з важливих сигнальних компонентів захисту організму від несприятливих впливів зовнішніх або внутрішніх факторів, попереджуючих організм про небезпеку появи або наявності серйозних порушень функціонування центральної нервової системи (ЦНС), м'язової та/або інших систем та тканин організму. Однак з первинного сигнального атрибуту судомні, при неконтрольованому розвитку, перетворюються на самостійну форму хвороби і небезпечні під час як розвитку самого нападу фізичними травмами, зупинкою дихання і, навіть, смерті, так і поступовим розширенням зони охоплення та розповсюдження судомної готовності нервових та м'язових елементів. Не менш тяжким є післясудомний період, коли спостерігається виснаження організму, порушення розумової діяльності, пригнічення когнітивних функцій, суттєве зниження пам'яті і деградації людини як особистості.

За статистичними даними судомними синдромами страждають у світі близько 1,2-2% населення, тобто в Україні ця цифра в абсолютному вираженні складає біля 600000-1000000 людей переважно працездатного

населення [1]. Як правило, в великих промислових центрах розповсюдженість судомних синдромів, зокрема епілепсії та інших конвульсій, значно зростає, інколи на 30-50% в порівнянні з малими, середніми містами та селами.

Механізм розвитку конвульсивного процесу за сучасними уявленнями [2, 3, 4, 5] зумовлений порушенням функцій ЦНС, перш за все взаємодії нейромедіаторних процесів, зокрема реципрокних відносин в системі "збуджуючих" (аспартат, глутамат та ін.) і "гальмівних" (ГАМК, гліцин та ін.) амінокислот, а також в холіно-, адрено- і серотонінергічних синапсах центральної нервової системи, їх взаємовплив забезпечує в нормальних умовах постійний баланс та розподіл на нейрональній клітинній мембрані іонів, перш за все, калію і натрію, кальцію і магнію, а також хлору, котрі зумовлюють збудження (деполяризацію) або гальмування (реполяризацію) при формуванні та проведенні імпульсів як між клітинами в популяції окремих структур мозку, так і всередині клітин поміж субклітинними утвореннями.

В сучасній фармакології мається досить великий арсенал протисудомних засобів [6, 7, 8]. Фармакотерапія судом спрямовується на адекватний підбір лікарського засобу з метою попередження підвищеної судомної готовності для профілактики розвитку конвульсій, а також усунення уже розвинутих судомних станів (див табл. 1).

(13) A

(11) 56076

(19) UA

Таблиця 1

## Сучасні антиконвульсанти

Препарати 1-ї черги	Допоміжні або препарати вибору
1 Барбітурати (барбітал натрію фенобарбітал)	1 Ламотриджин (Ламіктал)
2 Вальпроати (натрію, кальцію та ін.)	2 Фелбамат
3 Фенітоїн (дифенін)	3 Вігабатрин
4 Карбамазепін	4 Габапентин
5 Діазепам	5 Окскарбазин
6 Етосуксимід	6 Топірамат
	7 Тіагабін

Цими засобами широко користуються з метою попередження та лікування різних судомних станів

Відомим лікарським засобом з першої групи, що може слугувати прототипом є відомий протисудомний препарат барбітал натрію (медінал) [6, 7, 8] Його недоліками є

- 1 Пригнічення рухової активності,
- 2 Зниження психо-емоціональних реакцій,
- 3 Синдром "похмілля",
- 4 Погіршення пам'яті,
- 5 Зниження інтелектуального рівня

Серед допоміжних антисудомних препаратів, або препаратів вибору, найактивнішим в теперішній час є ламотриджин (Ламіктал) [6, 7, 8] Він ефективно зменшує підвищену судомну активність, але також має ряд побічних впливів, тобто недоліків, особливо при тривалому застосуванні

- 1 Пригнічує психо-емоційні реакції,
- 2 Не застосовується у дітей,
- 3 Знижує інтелектуальний рівень пацієнта,

особливо в дитячому та похилому віці

Найближчим, прийнятим за прототип є препарат ламотриджин (ламіктал)

При тривалому використанні будь-яких антиконвульсантів спостерігаються прогресуючі побічні явища, зокрема седативна дія, зменшення загальної психомоторної активності, розпади пам'яті, порушення когнитивних функцій, зниження інших мнестичних показників ЦНС Особливо це яскраво спостерігається в процесі лікування антиконвульсивними засобами судомних синдромів у дітей та людей похилого віку, у яких знижена функція гематоенцефалічного бар'єру, що призводить до проникнення антиконвульсантів не тільки в «судомні» структури мозку, але і в інші, де вони чинять небажані ефекти Концентрація антиконвульсантів в мозковій тканині, особливо в структурах, відповідальних за пам'ять в сипу їх великої тропності до «мнестичних» мозкових утворень також значно підвищується, що викликає поступову деградацію людини в розумовому аспекті, значно знижується їх загальний інтелектуальний показник [6, 7, 8]

Запропоновано нами використовувати з метою попередження розвитку підвищеної судомної готовності та лікування уже розвинутих судомних станів препарати відносно нового класу - ноотропні засоби, зокрема аміналон та мелатонін в певному співвідношенні Представники цієї групи досить широко застосовуються в психіатричній та

неврологічній практиці, особливо в відновлювальному періоді після інсультів, черепно-мозкових травм, деменцій різного походження і т.п. [2, 3] Протисудомні властивості ноотропних препаратів також відомі з часу початку їхнього використання в клінічній практиці, однак застосування їх з цією метою досить обмежене [3, 9, 10]

Це пояснюється тим фактом, що у кожного з ноотропних засобів протисудомний потенціал значно менший, ніж у існуючих сьогодні профільних препаратів з групи антиконвульсантів, як основного, так і допоміжного або другого ряду Однак ноотропні засоби володіють дуже важливою перевагою в порівнянні з класичними антиконвульсантами вони не тільки пригнічують вираженість та частоту перебігу судом і зменшують судомну готовність, як це роблять класичні антиконвульсанти, але, що з погляду на перспективу таких хворих є вкрай важливим, - не зменшують інтелектуального індексу при тривалому застосуванні [2, 3, 11] Ноотропні засоби, навпаки, ввійшли в клінічну фармакологію як препарати, що передбачені для застосування саме з метою підвищення мнестичних функцій, профілактики та перешкоди порушення когнитивних процесів в ЦНС, які спостерігаються у хворих із судорожними синдромами внаслідок розвитку самої хвороби, а також під впливом протисудомних засобів у вигляді їх побічних ефектів, як при тривалому лікуванні класичними антиконвульсантами, так, на жаль, і препаратами нової генерації (ламотриджин, фелбамат, топірамат та ін.)

Тому, природно, що для клінічної практики вкрай необхідним є пошук лікарських засобів, які могли б задовольняти дві основні вимоги до протисудомних препаратів з одного боку мали здатність зменшувати судомну готовність і запобігати розвитку судомної активності, а, з іншого, - припиняти зниження, а краще, - запобігати наростанню розладів пам'яті, викликаних самою конвульсивною хворобою і протисудомними засобами Це необхідно для того, щоб створити таким пацієнтам більш комфортні умови життя і продовжити його тривалість Сполучити дві такі основні властивості могли б препарати з групи ноотропних засобів у яких найбільш виразний антисудомний та антиамнестичний потенціал На основі проведення широких науково-дослідницьких пошуків були встановлені факти найбільш сприятливого

поєднання вказаних властивостей у двох препаратів, відомих як ноотропні засоби - аміналону і мелатоніну в підібраних нами співвідношеннях. До складу комбінованого засобу має включатись

1. Гама-амінобутирова кислота (аміналон) - 0,05-10г

2. Мелатонін - 0,0005-0,01г

Оптимальним співвідношенням для гама-амінобутирової кислоти (аміналону) та мелатоніну при прояві антиконвульсивної та ноотропної дій є 3,75:1, відповідно. Це підтверджується рядом фактів, одержаних в результаті вивчення запропонованої комбінації.

Приклад 1. Вплив аміналону, мелатоніну та їх комбінації на «коразолові» судоми (див. табл. 2).

Таблиця 2

Серія дослідів	Кількість тварин в серії	Кількість загиблих/ Тривалість життя	Тривалість судом у загиблих	Кількість виживших	Тривалість судом у виживших
Коразол (75мг/кг)	13	11 9,2±1,79	8,2±1,79	2	15,5±5,3
%%	100	84,6	89,1	15,4	
Барбітал натрію (10мг/кг)	7	7 24,4±4,4	22,3±4,41	-	-
%%		100	91,4	0	-
Ламіктал (1мг/кг)	10	7 12,1±2,65	11,0±2,53	3	18,3±1,4
%%		70,0	90,9	30	
Аміналон 1/10ЛД <sub>50</sub> + Коразол (75 мг/кг)	7	5 30,6±6,66	29,2±6,7	2	73,0±9,9
%%	100	71,4	95,4	28,6	
Мелатонін 1/50 ЛД <sub>50</sub> + Коразол (75 мг/кг)	9	3 13,3±5,26	11,3±4,9	6	36,7±5,08
		33,3	84,9	66,7	
Аміналон 1/20 ЛД <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75 ЛД <sub>50</sub> + Коразол (75 мг/кг)	10	4 14,5±1,6	9,3±2,98	6	12,7±3,4
%%	100	40	64,1	60	

Наведені в таблиці дані свідчать, що аміналон, введений самостійно зменшує смертність на 13,1% в порівнянні зі смертністю при введенні тільки коразолу, але не скорочує час тривалості судом у тварин, які вижили. Мелатонін введений за 15 хвилин до коразолу значно зменшує смертність, в середньому на 50,3% в порівнянні зі смертністю при введенні тільки коразолу, але не зменшує часу тривалості судом у тварин, що загибли, а також у тих, які вижили. Тобто, кожен з препаратів має свою частку позитивної дії на розвиток судомної готовності і перебіг конвульсійного процесу. Натомість, комбіноване введення двох ноотропних засобів аміналону в поєднанні з мелатоніном збільшує як кількість виживших тварин (в середньому на 54,6%), а

також, що дуже суттєво, - зменшує тривалість судом у тварин, які вижили, в середньому на 18,2%, а у тварин, що загибли - тривалість судом зменшувалася в середньому на 25%. Тобто, в дії комбінації 2-х ноотропних засобів, зокрема аміналону та мелатоніну, виявилися нові якості, які не спостерігалися у кожного з компонентів при використанні їх окремо.

Дуже важливим виявився ефект антиконвульсивних засобів та запропонованої комбінації на загальний стан і поведінку тварин при дії класичних антиконвульсантів та запропонованої комбінації ноотропних засобів.

Приклад 2. Вплив барбіталу натрію та комбінації аміналону з мелатоніном на ЦНС в тесті "відкрите поле" (див. табл. 3).

Таблиця 3

Серія досліджу	Кількість підйомів	Кількість досліджених отворів	Кількість дефекацій
Контроль	3,12±0,27	3,32±0,29	1,64±0,15
Барбітал натрію	0,48±0,32* -85,3	0,73±0,49* -78,0	0,73±0,48* -78,0
Аміналон	2,84±0,26 -8,9	2,97±0,28 -10,5	1,28±0,13* -21,9
Мелатонін	2,76±0,21 -11,5	2,89±0,23 -12,9	1,34±0,12 -18,3
Комбінація Аміналон + Мелатонін	2,42±0,22* -22,4	2,96±0,27 -10,8	1,12±0,11* -31,7

Примтка \* -  $P < 0,05$  по відношенню до показників в контрольній групі

З приведеної таблиці видно, що класичний антисудомний засіб барбітал натрію (медінал) суттєво пригнічує загальний функціональний стан організму, про що свідчать зміни в орієнтовно-дослідницькій активності тварин, в той час як

тварини, що одержували ноотропні засоби окремо та їх комбінацію суттєво не відрізнялись між собою, а ті розбіжності, що спостерігались не мали вірогідних відмінностей

Приклад 3 Порівняльна дія ноотропних препаратів та антисудомного препарату діазепаму (1 мг/кг маси тіла) на пам'ять (див табл 4)

Таблиця 4

Серія досліджу	Латентний період спуску (пам'ять)		
	Вихідний рівень	Через 1 год	Через 3 год
Контроль %%	5,17±0,47	5,32±0,51 +2,9	5,46±0,42 +5,6
Діазепам %%	5,84±0,49	3,96±0,42 -32,2*	3,21±0,49* -41,2
Аміналон %%	5,43±0,57	7,54±0,68 +38,9*	8,23±0,71* +51,6
Мелатонін %%	5,29±0,64	8,65±0,80 +63,5*	8,78±0,93* +65,9
Аміналон + Мелатонін %%	5,23±0,54	9,12±1,03 +74,4*	8,64±0,74* +65,2

Примтки \* -  $P < 0,05$  відносно показників в контрольній групі

Наведет результати свідчать про те, що протисудомний засіб діазепам, значно (на 32,2% та 41,2%, відповідно через 1 та 3 години) погіршував мнестичні функції. Навпаки, аміналон, мелатонін та їх комбінація суттєво підвищили латентний період спуску на електризовану підлогу, що свідчить про підвищення пам'яті на можливість покарання. Механізм такої дії зумовлений і є результатом включення до складу комбінованого препарату відомих ноотропних речовин, що самостійно викликають покращення пам'яті. Але вони, крім того діють, також на різні ланки нейромедіаторних механізмів виникнення і розвитку судом, і при спільному застосуванні можуть чинити як ноотропну, так і антисудомну дію. Процеси, що лежать в основі механізму таких ефектів до цього часу не вивчені, але з існуючої інформації щодо цих препаратів можна передбачити, що на деяких ділянках мембрани чи

іонофору синапсу можуть бути розташовані хімічні структури, які в кінцевому результаті зумовлюють підвищення чутливості як до ноотропних так і антисудомних впливів

Звичайно, основним показником, що характеризує антисудомну активність є порівняльна ефективність по відношенню до розвитку судом класичного антиконвульсанта та композиції, що пропонується в якості протисудомного засобу. Проведені дослідження показали, що антиконвульсивна дія барбіталу натрію, ламотриджину та композиції ноотропних засобів, що вивчалася нами, не відрізняється за напрямом ефекту, але має різні кількісні показники.

Приклад 4 Порівняльна антисудомна активність класичного антиконвульсанта ламотриджину (ламіктала), барбіталу натрію (медінала), комбінації ноотропних засобів та її окремих складових при коразолових судах (див табл 5)

Таблиця 5

Серія дослідів	Характеристика судом			
	Лат. період	Тривалість судом	Вижили/ %	Тривалість життя загиблих
Контроль	1,1±0,07	15,5±5,31	15,4	9,2±1,79
Барбітал натрію 10мг/кг	1,0±0,0	22,3±4,41	0	24,4±4,38*
Ламотриджин (ламіктал) 1мг/кг	1,1±0,09	18,3±1,36	30,0	12,1±2,65
Аміналон 1/10 ЛД <sub>50</sub>	1,6±0,17	41,7±9,35*	28,6	30,6±6,66*
Мелатонін 1/50 ЛД <sub>50</sub>	2,2±0,31	36,7±5,08*	66,7	13,3±5,26
Аміналон 1/10 ЛД <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75ЛД <sub>50</sub>	2,8±0,64	12,7±3,43	60,0	14,5±1,62*

Примітки \* - P<0,05 відносно показників в контрольній групі

Одним із суттєвих показників, що характеризують комбіноване застосування препаратів є їх безпечність, тобто наявність змін в показниках токсичності при спільному

використанні. Такі факти нами були одержані при вивченні токсичності в умовах максимального навантаження вивчаємими сполуками.

Приклад 5 Вплив комбінації аміналону та мелатоніну на показники токсичності (див. табл. 6)

Таблиця 6

Серія дослідів	Летальна доза (ЛД) (мг/кг маси тіла)				
	ЛД <sub>0</sub>	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>
Аміналон	25,0	750,0	4900,0±390,0	7980,0	9740,0
Мелатонін	47,8	39,8	74,5±12,3	103,2	175,4
Аміналон 1/20 ЛД <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75 ЛД <sub>50</sub> (за аміналоном)	3300,0	3880,0	4980,0±540,0 +1,2%	5930,0	6950,0
Аміналон 1/20 ЛД <sub>50</sub> + Мелатонін 1/75 ЛД <sub>50</sub> (за мелатоніном)	43,6	52,3	68,7±7,8 -8,8%	84,9	93,8

Наведені дані свідчать, що токсичність при комбінованому застосуванні двох компонентів змінилася в дуже малій мірі - виходячи з аміналону вона залишилась практично на тому ж рівні, а при розрахунку за мелатоніном різниця склала 8,8%, що свідчить про відсутність збільшення показників токсичності ноотропних препаратів.

Таким чином на основі наведених прикладів можна зробити наступні висновки.

1 Засіб комбінованого складу, куди входять аміналон (гама-амінобутирова кислота та мелатонін) істотно зменшував судомну готовність, що за деякими показниками перевищує ефективністю класичні антиконвульсанти (барбітал натрію) та препарати нового покоління (ламотриджин - ламіктал).

2 Комбінація з аміналону та мелатоніну пригнічувала розвиток конвульсій та їх тривалість на рівні, а в деяких випадках краще, ніж класичні антисудомні засоби похідні барбітуратів (барбітал натрію) та антиконвульсанти нового покоління (ламотриджин - ламіктал).

3 Запропонована комбінація значно збільшувала кількість тварин, що виживали після введення конвульсанту коразолу в токсичній дозі.

4 Засіб запропонованого складу знижував порушення пам'яті, викликані амнезуючими та протисудомними лікарськими препаратами.

5 Засіб запропонованого складу за токсикологічними характеристиками суттєво не відрізнявся від монокомпонентів.

6 Засіб запропонованого складу виявив значно більшу фармакологічну ефективність в порівнянні з препаратами, застосованими поодиноко.

#### Література

1 Возанов О.Ф. Смертність населення України: головні причини, шляхи подолання негативних тенденцій // Журнал Академії наук України - 1996 - №2 - С 191-198

2 Музыченко А.П. Ноотропные препараты в психиатрической практике // Труды VI Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство" - М. ГЭОТАР Медицина - 1999 - С 345-358

3 Воронина Т.А., Середенін С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Эксп. и клин. фарм. - 1998 - Т 61, №4 - С 3-9

4 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия (Руководство для врачей) М. Изд-во "Универсум Паблшинг", 1997 - 530с

5 Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Фармакология эпифиза // Фарм. и токсикол. - 1994 - Т 5 - №5 - С 105-111

6 Машковский М.Д. Лекарственные средства - М. Медицина, 1997, Т 1-2

7 Компендиум 1999/2000 - лекарственные средства / Под ред В Н Коваленко, А П Викторова - К МОРИОН, 1999 - 1200с

8 Ярош О К Протисудомні засоби / Під ред акад І С Чекмана - К Вища шкoлпра, 2001 - С 135-145

9 Rerter R J, Poeggler B, Chen Li-dun Melatonin as a free radical scavenger Theoretical implications for neurogenerative disorders in the aged // Acta Herontol - 1994 - N 2 - P 92-114

10 Бондаренко Л А Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология -1997 - Т 29ю - №2 - С 212-237

11 Poeggler B, Saarela S, Rerter R J et al Melatonin - a highly potent endogenous radical scavenger and electron donors New aspects of the oxidation chemistry of this indole assessed in vitro // Ann N Y Acad Sci - 1994 - Vol 738 - P 419-420