

# ВПЛИВ ДІАКАМФУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*В.В.Шведський, С.Ю.Штриголь\*, С.І.Мерзлікін\*\**

Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету\*  
Національний фармацевтичний університет\*\*

*Ключові слова: діакамфу гідрохлорид; гостре порушення мозкового кровообігу; енергетичний обмін; цукровий діабет, експеримент*

*Виконано дослідження на щурах із моделлю гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу на тлі сформованого алоксанового цукрового діабету. Встановлено, що курсове введення оригінального протидіабетичного засобу діакамфу гідрохлориду в дозі 10 мг/кг внутрішньовенно в лікувальному режимі (через 1 год після інсульту і далі кожні 8 год упродовж 4 діб церебральної ішемії) подібно до мексидолу (100 мг/кг) зменшує летальність зі 100% до 60% і на відміну від препарату порівняння чинить цукрознижувальну дію. Діакамфу гідрохлорид сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну та усуває метаболічний ацидоз в ішемізованому головному мозку: збільшує вміст АТФ і АДФ, малату, пірувату та зменшує рівень лактату. За здатністю нормалізувати пул макроергів (АТФ і АДФ), вміст малату та пірувату в ішемізованому головному мозку діакамфу гідрохлорид вірогідно перевершує мексидол. Позитивний вплив на вуглеводний та енергетичний обмін є ланкою механізму церебропротекторної дії діакамфу гідрохлориду.*

Лікування цереброваскулярних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) залишається однією з актуальних проблем. Ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) викликають тривалу непрацездатність, а нерідко й глибоку інвалідизацію хворих, що набуває важливого значення як у загальномедичному, так і в соціально-економічному аспектах [2]. Багатостадійність та складність патогенезу пошкодження нейронів в умовах гострої церебральної

ішемії на тлі ЦД обумовлює призначення значної кількості лікарських засобів, що призводить до небажаної поліпрагмації [7, 10, 11]. Саме тому пріоритетним завданням сучасної фармакології є створення препаратів, що поєднують протидіабетичні та церебропротекторні властивості. Оригінальним засобом такої дії є похідне бензімідазолу діакамф. Його дозволено до медичного застосування в Україні як протидіабетичний препарат (реєстраційне посвідчення №UA/3130/01/01).

Діакамф чинить антигіперглікемічну дію, не впливаючи на нормальний вміст глюкози в крові, стимулює регенерацію  $\beta$ -клітин підшлункової залози та зменшує інсулінорезистентність, виявляє антиоксидантні властивості. На різних моделях ураження головного мозку в нормоглікемічних тварин — білатеральна каротидна оклюзія, гравітаційна церебральна ішемія, закрыта черепно-мозкова травма, гостра алкогольна інтоксикація — діакамф за профілактичного введення у шлунок значно покращує виживаність і когнітивні функції, редукує неврологічний дефіцит. Він є агоністом імідазолінових рецепторів, збільшує вміст дофаміну в головному мозку та підвищує спряженість обміну церебральних катехоламінів [3, 8].

Відносним недоліком діакамфу є нерозчинність у воді, що

**В.В.Шведський** — лікар відділення нейрохірургії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні

**С.Ю.Штриголь** — доктор мед. наук, професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

**С.І.Мерзлікін** — доктор фармац. наук, професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Динаміка вмісту глюкози в крові щурів із моделлю гострого порушення мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету, лікованих діакамфу гідрохлоридом або мексидолом (n = 35)**

Термін	Псевдооперовані тварини без ЦД	Псевдооперовані тварини із ЦД	ГПМК на тлі ЦД (контрольна патологія)	ГПМК на тлі ЦД + ДГ (10 мг/кг)	ГПМК на тлі ЦД + мексидол (100 мг/кг)
1 доба	6,63±0,13	11,6±0,25 <sup>1</sup>	12,2±0,12 <sup>1,2</sup>	9,17±0,17 <sup>1,2,3,4</sup>	11,4±0,18 <sup>1,3</sup>
4 доба	6,54±0,11	12,0±0,08 <sup>1</sup>	летальність 100%	8,35±0,10 <sup>1,2,4</sup>	11,1±0,16 <sup>1,2</sup>

Примітки:

1) ЦД — цукровий діабет, ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу;

2) статистично значущі відмінності ( $p \leq 0,05$ ): <sup>1</sup> — із показником псевдооперованих щурів без ЦД, <sup>2</sup> — із показником псевдооперованих щурів із ЦД, <sup>3</sup> — із контрольною патологією, <sup>4</sup> — з ефектом мексидолу.

утруднює створення ін'єкційної лікарської форми для невідкладної терапії ГПМК. Нами отримано водорозчинну сіль — діакамфу гідрохлорид (ДГ). Мета даної роботи — охарактеризувати вплив ДГ на виживаність, динаміку змін глікемії та енергетичного обміну в головному мозку щурів за умов ГПМК на тлі ЦД.

### Матеріали та методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160-170 г. Експериментальну модель ГПМК створювали шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій до біфуркації [5]. Лігатури під судини підводили під пропופоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) і затягували в момент виходу тварин з наркозу. Для моделювання ЦД щурам після 24-годинної депривації їжі вводили алоксану моногідрат (Sigma, США), 150 мг/кг одноразово підшкірно у вигляді 5% розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [9]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Через 10 діб, коли він перевищував 11 ммоль/л, моделювали ГПМК, як зазначено вище. Через 1 год починали введення ДГ (10 мг/кг) в лікувальному режимі — через 1 год після ГПМК і далі кожні 8 год упродовж 4 діб ГПМК у попередньо катетеризовану стегнову вену. Препаратом порівняння слугував мексидол (100 мг/кг за аналогічною схемою) як нейропротектор із переважним впливом на церебральний метаболізм, що застосовується при ЦД. Для оцінки ди-

наміки порушень енергетичного обміну в ішемізованому мозку тварин (декапітація під пропופоловим наркозом) через 24 год та на 4-ту добу після моделювання ГПМК вилучали лобові частки головного мозку. У зазначені терміни (особливо на 4-ту добу) спостерігаються найбільш виразні метаболічні зміни в ішемізованому головному мозку [6]. Стан енергетичного та вуглеводного обміну вивчали за рівнем низки його інтермедіатів у гомогенатах мозку — аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ), аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), лактату, пірувату та малату. Вміст аденілових нуклеотидів визначали за методом тонкошарової хроматографії [1], лактату — за методом Хохорста, пірувату — за методом Цока-Лампрехта, малату — за методом Хохорста [4].

Для нівелювання впливу хірургічної травми групи порівняння склали псевдооперовані щури без моделі ЦД і з нею, яким під пропופоловим наркозом виконували всі втручання, крім перев'язування сонних артерій.

Статистичну обробку даних проводили за параметричним критерієм Стьюдента та непараметричними критеріями Вілкоксона-Манна-Уїтні, кутовим перетворенням Фішера за допомогою програми "Biostat" і MS Excel.

### Результати та їх обговорення

Лікувальне курсове введення ДГ або мексидолу щурам із ГПМК на тлі ЦД чинило інтегральний

церебропротекторний ефект, оскільки вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшувало смертність тварин: летальність на 4 добу становила відповідно 60% та 68,2% проти 100% у контролі. Модельне ГПМК на тлі ЦД додатково погіршувало обмін глюкози — вірогідно збільшувало її вміст у крові на 0,6 ммоль/л (табл. 1). ДГ, на відміну від мексидолу, позитивно впливав на цей показник: вже на 1-й день лікування глікемія зменшувалася в середньому на 3 ммоль/л, тобто на 25% ( $p < 0,05$ ), а під впливом мексидолу — лише на 7%. На 4 добу вміст глюкози у тварин, лікованих ДГ, зменшився ще на 0,82 ммоль/л, а в групі мексидолу майже не змінився. Отже, у ДГ вперше виявлено цукрознижувальну дію на тяжкій експериментальній моделі алоксанового ЦД.

На тлі алоксанового ЦД в головному мозку спостерігалися значні порушення енергетичного метаболізму з максимумом на 4 добу (табл. 2, 3) Так, у зазначений період статистично вірогідно знижувався вміст АТФ та АДФ (в середньому відповідно на 69,0% та 55,8%) на тлі підвищення АМФ в середньому на 185,0% відносно нормоглікемічних тварин. Останнє, очевидно, пов'язано з порушенням ресинтезу АТФ за тяжкої церебральної гіпоксії.

Виснаження енергетичних ресурсів у головному мозку щурів із ЦД супроводжувалось активацією анаеробного шляху метаболізму глюкози — гліколізу. Доказом цього є достовірне зростання (в середньому майже на 400%) рівня молочної кислоти при пара-

Таблиця 2

**Показники енергетичного обміну в головному мозку щурів, лікованих діакамфу гідрохлоридом або мексидолом, на 1 добу гострого порушення мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету (n = 35)**

Показники (мкмоль/г тканини)	Псевдооперовані тварини без ЦД	Псевдооперовані тварини із ЦД	ГПМК на тлі ЦД (контрольна патологія)	ГПМК на тлі ЦД + ДГ (10 мг/кг)	ГПМК на тлі ЦД + мексидол (100 мг/кг)
АТФ	2,16±0,04	0,99±0,04 <sup>1,3</sup> (-54,2%)	0,87±0,017 <sup>1,2</sup> (-59,7%) [-12,1%]	1,36±0,04 <sup>1,2,3</sup> (-37,0%) [+37,4%]	1,29±0,01 <sup>1,2,3</sup> (-40,3%) [+30,3%]
АДФ	0,43±0,004	0,25±0,016 <sup>1,3</sup> (-41,8%)	0,19±0,004 <sup>1</sup> (-55,8%) [-24,0%]	0,34±0,01 <sup>1,2,3,4</sup> (-20,9%) [+36,0%]	0,26±0,015 <sup>1</sup> (-39,5%) [+4,0%]
АМФ	0,20±0,01	0,41±0,03 <sup>1,3</sup> (+105,0%)	0,44±0,015 <sup>1</sup> (+120,0%) [+7,3%]	0,32±0,009 <sup>1,2,3</sup> (+60,0%) [-22,0%]	0,32±0,007 <sup>1,2</sup> (-60,0%) [-22,0%]
Лактат	2,41±0,04	9,97±0,16 <sup>1,3</sup> (+313,7%)	10,32±0,25 <sup>1</sup> (+328,2%) [+3,5%]	7,13±0,10 <sup>1,2,3</sup> (+195,9%) [-28,5%]	6,75±0,08 <sup>1,3</sup> (+180,1%) [-32,3%]
Малат	0,31±0,011	0,22±0,012 <sup>1,3</sup> (-29,0%)	0,10±0,006 <sup>1,2</sup> (-67,7%) [-54,5%]	0,25±0,01 <sup>1,3,4</sup> (-19,4%) [+13,6%]	0,19±0,01 <sup>1</sup> (-38,7%) [-13,6%]
Піруват	0,41±0,013	0,21±0,012 <sup>1,3</sup> (-48,8%)	0,17±0,008 <sup>1,2</sup> (-58,5%) [-19,0%]	0,23±0,012 <sup>1,3</sup> (-43,9%) [+9,5%]	0,23±0,012 <sup>1,3</sup> (-43,9%) [+9,5%]

Примітки:

1) ЦД — цукровий діабет, ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу;

2) статистично значущі відмінності (p≤0,05): <sup>1</sup> — із показником псевдооперованих щурів без ЦД, <sup>2</sup> — із показником псевдооперованих щурів із ЦД, <sup>3</sup> — із контрольною патологією, <sup>4</sup> — з ефектом мексидолу;

Таблиця 3

**Показники енергетичного метаболізму в головному мозку щурів, лікованих діакамфу гідрохлоридом або мексидолом, на 4-ту добу гострого порушення мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету (n = 28)**

Показники (мкмоль/г тканини)	Псевдооперовані тварини з ЦД	ГПМК на тлі ЦД (контрольна патологія)	ГПМК на тлі ЦД + ДГ	ГПМК на тлі ЦД + мексидол
АТФ	0,67±0,022 <sup>1</sup> (-69,0%)	Летальність 100%	1,64±0,023 <sup>1,3,4</sup> (-24,1%) [+144,8%]	1,50±0,037 <sup>1,3</sup> (-30,6%) [+123,9%]
АДФ	0,19±0,002 <sup>1</sup> (-55,8%)		0,44±0,012 <sup>3,4</sup> (+2,3%) [+131,6%]	0,39±0,014 <sup>1,3</sup> (-9,3%) [+105,3%]
АМФ	0,57±0,024 <sup>1</sup> (+185,0%)		0,29±0,01 <sup>1,3</sup> (+45,0%) [-49,1%]	0,28±0,015 <sup>1,3</sup> (+40,0%) [-50,9%]
Лактат	12,03±0,14 <sup>1,3</sup> (+399,2%)		2,31±0,039 <sup>3</sup> (-4,2%) [-80,8%]	2,38±0,03 <sup>3</sup> (-1,2%) [-80,2%]
Малат	0,09±0,006 <sup>1</sup> (-71,0%)		0,29±0,009 <sup>3,4</sup> (-6,5%) [+222,2%]	0,25±0,007 <sup>1,3</sup> (-19,4%) [+177,8%]
Піруват	0,15±0,006 <sup>1</sup> (-63,4%)		0,30±0,011 <sup>1,3,4</sup> (-26,8%) [+100,0%]	0,25±0,013 <sup>1,3</sup> (-39,0%) [+66,7%]

Примітки:

1) ЦД — цукровий діабет, ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу;

2) статистично значущі відмінності (p≤0,05): <sup>1</sup> — із показником псевдооперованих щурів без ЦД (табл. 2), <sup>2</sup> — із показником псевдооперованих щурів із ЦД, <sup>3</sup> — із контрольною патологією, <sup>4</sup> — з ефектом мексидолу;

3) у круглих дужках — зміна (%) відносно показника псевдооперованих тварин без ЦД, у квадратних дужках — відносно показника псевдооперованих тварин на тлі ЦД.

лельному зниженні (в середньому на 63,4% та 71,0% відповідно) вмісту пірувату і малату відносно псевдоперованих щурів, що є свідченням розвитку метаболічного ацидозу та зменшення обмінної потужності циклу Кребса в тканинах ішемізованого головного мозку.

Гостра церебральна ішемія на тлі ЦД супроводжувалась ще більш тяжкими розладами вуглеводного та енергетичного обміну. На користь цього вказує, по-перше, стовідсоткова летальність тварин на 4-ту добу ГПМК в умовах ЦД. По-друге, вже через 24 год спостереження у тварин із комбінованою патологією (ЦД + ГПМК) дефіцит макроергів (АТФ та АДФ), пірувату та малату склав 12,1%; 24,0%; 19,0% та 54,5% порівняно з тваринами лише з моделлю ЦД ( $p \leq 0,05$ ). При цьому надлишок АМФ та лактату становив у середньому 7,3% та 3,5%. Ці дані вказують на те, що церебральна ішемія на тлі ЦД перебігає більш несприятливо, супроводжується сильнішим виснаженням енергетичних ресурсів та розвитком лактат-ацидозу. Збільшення виживаності в цих умовах може бути певним чином пов'язано з гальмуванням цих процесів. Так, на тлі введення ДГ вміст АТФ та пірувату в головному мозку був вищим відносно цих показників у

групі контрольної патології (перша доба) на 56,3% та 35,2%, лактату — нижчим на 30,9%, а рівень АМФ знизився на 27,3% ( $p \leq 0,05$ ). При цьому вміст пірувату і малату достовірно не відрізнявся від такого у псевдоперованих тварин. Ці зміни свідчать про активацію аеробного шляху окиснення та посилену утилізацію лактату головним мозком, що може бути зумовлено покращенням його кровопостачання.

Подібну за спрямованістю, однак менш інтенсивну дію чинив мексидол при лікувальному введенні. В кінці досліджу (4-та доба) за здатністю відновлювати в ішемізованому головному мозку щурів вміст АТФ, АДФ, малату і пірувату ДГ вірогідно перевершував референс-препарат в середньому відповідно на 9,3%; 12,8%; 16,0% та 20,0%, не поступаючись йому за спроможністю нормалізувати рівень лактату до рівня тварин без моделі ЦД.

Оцінюючи отримані результати, слід зазначити, що лікувальне курсове ДГ введення щурам із ГПМК на тлі ЦД сприяло відновленню порушених енергетичних процесів та усувало метаболічний ацидоз на рівні мексидолу або краще за нього, що є однією з ланок механізму церебропротекторної дії досліджуваної сполуки. Додатковою перевагою ДГ

перед мексидолом є позитивний вплив на вміст глюкози в крові.

#### ВИСНОВКИ

1. Модель гострого порушення мозкового кровообігу на тлі алоксанового цукрового діабету характеризується тяжким перебігом і ранньою 100% летальністю. Діакамфу гідрохлорид (100 мг/кг внутрішньовенно в лікувальному режимі) чинить церебропротекторний ефект, зменшуючи летальність до 60%, і виявляє потужні цукрознижувальні властивості, перевершуючи мексидол (100 мг/кг).

2. Чотириденне лікування щурів із комбінацією церебральної ішемії та цукрового діабету діакамфу гідрохлоридом або мексидолом сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну та усуває метаболічний ацидоз в ішемізованому головному мозку.

3. За здатністю нормалізувати вміст макроергів (АТФ та АДФ), малату та пірувату в ішемізованому головному мозку діакамфу гідрохлорид вірогідно перевершує мексидол.

4. Зменшення розладів вуглеводного та енергетичного обміну при порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету діакамфу гідрохлоридом може слугувати одним із механізмів його церебропротекторної дії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Захарова Н.В., Рубин В.И. //Лаб. дело. — 1980. — №12. — С. 735-738.
2. Калашникова Л.А. //Альманах "Академия инсульта". — 2006. — Вып. 1. — С. 58-69.
3. Пат. на корисну модель № 39780, Україна МПК С 07 D 235/00, А 61 К 31/4164, А 61 Р 3/00. Застосування ( $\pm$ )-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти як засоба, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію / С.І.Мерзлікін, С.Ю.Штриголь, Д.Г.Подгайний та ін. — № и 200812308. — Заявл.: 20.10.2008. Опубл.: 10.03.2009. — Бюл. №5.
4. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). — Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. — 272 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У.Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО "Изд-во "Медицина", 2005. — 832 с.
6. Скворцова В.И. //Вестник РАМН. — 2003. — №11. — С. 74-81.
7. Трошин В.Д., Густов А.В. Острые нарушения мозгового кровообращения : руководство. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ООО "Мед. информ. агентство", 2006. — 432 с.

8. Шатілова О.А. Експериментальне вивчення церебропротекторних та психотропних властивостей діакамфу: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія". — Х., 2010. — 20 с.
9. Dave K.R., Katyare S.S. //J. of Endocrinol. — 2002. — Vol. 175, №1. — P. 241-250.
10. Hsu W.T., Tsai L.Y., Lin Sh.K. //Annals of Clinical & Laboratory Sci. — 2006. — №36. — P. 174-178.
11. Idris I., Thomson G.A., Sharma J.C. //Int. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60, №1. — P. 48-56.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,  
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 732-35-65.  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів  
фармації Національного фармацевтичного  
університету

Надійшла до редакції 25.06.2011 р.

### Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП "Державний фармакологічний центр" МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **апротинін** (Інгібітори протеїназ. Код АТС В02А В01)

Хворій Н. (60 років) на хронічний панкреатит було призначено препарат, діючою речовиною якого є апротинін (внутрішньовенно крапельно по 10 000 АТрОД 1 раз на добу). Після другого введення у неї розвинувся набряк Квінке. Препарат, діючою речовиною якого є апротинін, було відмінено, реакцію купірували за допомогою дексаметазону, преднізолону, димедролу, супрастину. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Дніпропетровського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Дніпро-дзержинська МКЛ №2).

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід** (Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Спазмолітичні засоби в комбінації з аналгетиками. Синтетичні антихолінергічні засоби в комбінації з аналгетиками. Пітофенон і аналгетика. Код АТС А03D А02)

Хвора Г. (47 років) для усунення головного болю прийняла 1 таблетку препарату, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід. Через 15 хвилин після першого прийому у неї розвинувся анафілактичний шок. Препарат, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, призначено фармакотерапію: дексаметазон, адреналін, кальцію хлорид, супрастин. Після вжитих невідкладних заходів хвору госпіталізовано.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Кіровоградського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Новгородківська ЦРЛ).