УКРАЇНА

(19) UA (11) 57317 (13) U

(51) МПК (2011.01)
A61K 31/79 (2011.01)
A61P 3/00
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під відповідальність власника патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

(21) u201008125
(22) 29.06.2010
(24) 25.02.2011
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) ЖИЛЯЄВ СТАНІСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(57) Застосування корвітину як засобу для лікування гострої черепно-мозкової травми.

Корисна модель відноситься до фармації і медицини, а саме до засобів з церебропротекторною дією, зокрема корвітину, який може бути використаний для лікування гострої церебральної недостатності, викликаної черепно-мозковою травмою (ЧМТ).

Лікування ЧМТ є однією з найбільш актуальних та пріоритетних медичних і соціальних проблем. Частота ЧМТ коливається від 180 до 220 травм на 100 тис. населення за рік. Тяжкі випадки ЧМТ зустрічаються у . 40% випадків. Навіть при ізольованій ЧМТ летальність складає 39%, а при поєднаній - понад 68%. Проте найбільш важливим у соціальних і економічних аспектах є наслідки ЧМТ, оскільки вони можуть набувати хронічного характеру, погіршуючи якість життя пацієнта, знижуючи його працездатність, нерідко призводячи до стійкої інвалідизації [1]. А отже, існує значна потреба в лікарських препаратах, що захищають головний мозок у гострий період травматичної хвороби та можуть бути використані для попередження розвитку вторинних ушкоджень [2].

При терапії ЧМТ призначають препарати, які покращують мозковий . кровообіг, антагоністи кальцію, глюкокортикостероїди, антиагреганти, антигіпоксанти, препарати з нейротрофічним та ноотропним ефектом, за показаннями - препарати для корекції атеріального тиску, протисудомні препарати. Найчастіше хворим із ЧМТ з лікувальною та профілактичною метою призначають відомий ноотропний препарат пірацетам [3].

Пірацетам покращує гемодинаміку ушкоджених ділянок мозку. За рахунок активізації альтернативних енергетичних процесів призводить до · збільшення стійкості тканин головного мозку до гіпоксії [4].

Проте цей препарат може викликати несприятливе збудження центральної нервової системи, підвищену дратівливість, порушення сну, диспепсичні явища тощо. Також він може спричинити загострення перебігу коронарної недостатності, ініціювати алергічні реакції та збільшення маси тіла. Його заборонено приймати хворим на гостру ниркову недостатність, а також дітям з цукровим діабетом [3,4,5].

Відомим препаратом, який також широко застосовується при травматичному ураженні головного мозку, є мексидол [4,5]. Він проявляє антигіпоксичну, ноотропну та анксиолітичну дію, є інгібітором вільнорадикальних процесів та мембранопротектором. Мексидол підвищує резистентність до порушення мозкового кровообігу. Недоліком даного препарату є розвиток алергічних реакцій, блювання, сухість слизової оболонки ротової порожнини. Мексидол протипоказаний при нирковій і печінковій недостатності [3,5].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу церебропротекторних засобів за рахунок застосування корвітину за новим призначенням, а саме в якості церебропротекторного препарату для покращення якості лікування гострої церебральної недостатності при ЧМТ.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування корвітину в якості церебропротекторного засобу. Дотепер корвітин використовують у комплексній терапії при гострому порушенні коронарного кровообігу та інфаркті міокарда, для лікування і профілактики реперфузійного синдрому

(19) UA (11) 57317 (13) U

при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом черевної аорти і периферичних артерій [3,6,7,8].

З джерел інформації церебропротекторна дія корвітину при ЧМТ не відома. Новий вид фармакологічної активності корвітину виявлено авторами вперше експериментальним шляхом на моделі ЧМТ у піддослідних тварин.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1.

Вивчення церебропотекторної дії корвітину проводили у співставленні з препаратом порівняння пірацетамом на білих щурах самцях масою 150-200 г на моделі ЧМТ середньої тяжкості.

Досліджуваний препарат та препарат порівняння вводили внутрішньоочеревинно одноразово у лікувально-профілактичному режимі за 30 хв. до нанесення травми. Корвітин вводили в дозі 100 мг/кг, що відповідає дозі кверцетину 10 мг/кг. Препарат порівняння пірацетам вводили в дозі 200 мг/кг, яка є адекватною для експериментальної оцінки церебропротекторної дії. Тварини контрольної групи одержували внутрішньоочеревинно ізотонічний розчин хлориду натрію у відповідному об'ємі.

Модель ЧМТ середньої тяжкості відтворювали під легким ефірним наркозом шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличній ділянці вантажем масою 0,0495 кг з енергією 0,315 Дж [9].

В якості критеріїв церебропротекторної дії обрано час відновлення рухової активності в найгострішому періоді ЧМТ; рухову і дослідницьку активність тварин за тестом відкритого поля; стан м'язового тонусу та координації рухів за тестом стрижня, що обертається; фізичну витривалість за тестом плавання з вантажем, маса якого становить 10% від маси тіла через добу після травми порівняно з вихідним станом [10]. Крім того, обчислювали інтегральний показник неврологічного дефіциту за методом 100-бальної шкали Todd et al. в модифікації Л.Я. Шалякіної і А.Я. Євтушенко [9]. Результати дослідження наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Впливу корвітину на відновлення рухової активності щурів після нанесення ЧМТ

Показники	Модельна патологія (ЧМТ), n=5	Пірацетам, n=5	Корвітин, n=5
Час виходу з бокового положення, с	127±51,4	177±50,7	49,4±11,9#
Час початку спонтанного пересування, с	186±62,3	221±53,3	70,8±21,5#
Час повного відновлення рухової активності, с	312±82,0	386±83,7	99,0±15,8*,#

Примітка: * — вірогідні відмінності з показником модельної патології (p<0,05), - вірогідні відмінності з показником групи пірацетаму (p<0,05)

Аналіз даних таблиці табл.1 свідчить, що пірацетам у піддослідних тварин не тільки не покращував показники рухової активності, але й дещо погіршував їх. На відміну від препарату порівняння корвітин на 61% скорочував час знаходження в боковому положенні (p<0,05 відносно групи пірацетаму) та на 68% скорочував час. відновлення показників рухової активності (p<0,05 відносно груп модельної патології та пірацетаму). Таким чином, застосування корвітину сприятливо впливає на перебіг травматичного пригнічення ЦНС та на процес відновлення функцій ЦНС у ранньому (найгострішому) посттравматичному періоді.

Таблиця 2

Вплив корвітину на перебіг черепно-мозкової травми у гострому періоді

Показники		Модельна патологія	Пірацетам	Корвітин
1		*2*	*3*	*4*
Тест відкритого поля				
Кількість перетнутих квадратів	вихідна	10,8±3,2	14,2±8,1	19,4±3,3
	через 24 год.	4,0 ± 2,8	3,8±1,6	9 ± 6,0
	зміни, %	–64,7%	–48,6%	–29,2%
Кількість вертикальних стійок	вихідна	1,6±0,7	3,0±1,3	4,0±1,1
	через 24 год.	1,2±0,4	1,0±0,3	1,8±1,6
	зміни, %	–25%	–66,6%	–45%

Кількість обстежених отворів	вихідна	6,8±2,2	7,0±3,2	9,6±2,7
	через 24 год.	2,4±0,7	3,6±1,3	6,8±2,4
	зміни, %	–64,7%	–48,6%	–29,2%
Кількість актів грумінгу	вихідна	0,8±0,4	0,8±0,4	1,2±0,7
	через 24 год.	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,4	1,0 ± 0,5
	зміни, %	0%	–50%	–16,6%
Кількість уринацій та дефекацій	вихідна	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2
	через 24 год.	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,7 ± 0,7
	зміни, %	–42,8%	–20%	+325%
Сума всіх активностей	вихідна	21,4±4,4	26,0±12,3	34,6±7,2
	через 24 год.	9,2±4,8	9,6±3,2	22,0±9,7
	зміни, %	–58,9%	–63%	–41,3%
Тривалість плавання до виснаження, с.	вихідна	129 ± 19,0	137 ± 20,0	155 ± 25,5
	через 24 год.	68,8 ± 19,4	105 ± 13,0	154 ± 23,2*
	зміни, %	–46,6%	–23,3%	–0,38%
Стан м'язового тонусу та координації рухів (тест стрижня, що обертається)				
Час утримання на стрижні, с	вихідна	68,8 ±14,32	54,4 ± 12,13	74,4 ± 13,9
	через 24 год.	46,6 ± 15,5	44,0 ± 12,53	72,0 ± 9,02
	зміни, %	–32,3%	–19,12%	–3,22%
Інтегральний показник неврологічного дефіциту (шкала Todd et al.)				
Бали		27,8±3,80	17,4±5,92	2,4±1,28*, #

Примітка: * – вірогідні відмінності з показником модельної патології ($p<0,05$), # – вірогідні відмінності з показником групи пірацетаму ($p<0,05$).

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що на тлі введення корвітину спостерігалось найменше зниження горизонтальної рухової активності та дослідницьких реакцій, майже не змінювалась емоційність за критерієм грумінгу, відбувалась активація вегетативних реакцій за критерієм зростання кількості уринацій та дефекацій.

Корвітин забезпечував мінімальне зниження суми всіх активностей за тестом відритого поля. Також корвітин повністю нормалізував фізичну витривалість, що підтверджується результатами тесту стрижня, що обертається (час утримання на стрижні змінився мінімально - на 3,2%). Інтегральний показник неврологічного дефіциту також є мінімальним - 2,4 бала, $p<0,001$ відносно модельної патології та $p<0,05$ відносно групи пірацетаму.

Таким чином, корвітин сприятливо впливає на перебіг гострого періоду ушкодження головного мозку за критеріями стану вищих нервових і вегетативних функцій, а отже чинить виражену церебропротекторну дію, яка переважає дію референс-препарату, і може бути рекомендований для застосування у медичній практиці для лікування та профілактики тяжких наслідків ЧМТ.

Джерела інформації

1. Царенко С.В., Крылов В.В. Интенсивная терапия заболеваний и повреждений мозга// Неврологический журнал. - 2005. - №2. - С. 9-13.

2. Helen M. Bramlett, W. Dalton Dietrich Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства различия // Медицина неотложных состояний. - 2006. - №5(6). - С. 32-34. - № 6(7) - С.36-43.

3. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. · Коваленко, А.П. Викторова. -К.: Морион, 2008.-2270с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: «Новая волна», 2000.-Т.1. -С. 111. т.2. -С.87. - Т.2. -С.186.

5. Курсов СВ., Лизогуб Н.В, Скороплет С.Н. Интенсивная терапия у больных с тяжелой череп-

но-мозговой травмой // Медицина неотложных состояний. - 2008.-№2(15).-С.44-49.

6. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // Ліки. - 2005.-№3-4.-С. 19-27.

7. Вигівська О.А., Завгородній М.І, та ін. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину // Ліки. - 2004.-№1-2.-С.8-12.

8. Слєсарчук В.Ю., Мамчур В.Й. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію // Досягнення біології та медицини. - 2007.- №2 (10).- С.55-57.

9. Ельский В.Н., Зяблицев СВ. Моделирование черепно-мозговой травмы. - Донецк: Из-во «Новый мир», 2008.-140с.

10. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М. «Высшая школа», 1991.-401 с.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова Підписне Тираж 23 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601