



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87889** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/4425**  
**A61P 13/12 (2009.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ЗАСТОСУВАННЯ МЕКСИДОЛУ ЯК НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

1

(21) а200708434  
(22) 23.07.2007  
(24) 25.08.2009  
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.  
(72) АРАКЕЛЯН НАІРА ГАГКІВНА, ШТРИГОЛЬ  
СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ

2

(56) UA 15069 U, 15.06.2006  
RU 2189817 C1, 27.09.2002  
RU 2157686 C1, 20.10.2000  
(57) Застосування мексидолу як нефропротектор-  
ного засобу для профілактики та лікування пацієн-  
тів, які цього потребують.

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів з нефропротекторною дією, і може бути використаний для лікування гострої ниркової недостатності.

Фармакологічна корекція гострої ниркової недостатності відноситься до числа найважливіших проблем медицини, оскільки цей невідкладний стан зустрічається часто (до 200 випадків на 1млн. населення) та являє собою один з найбільш небезпечних невідкладних станів. Препарати, які позитивно впливають на функціональний стан нирок і покращують прогноз при їх ураженні, застосовуються у медичній практиці для лікування багатьох захворювань, насамперед тих, що супроводжуються гострою нирковою недостатністю. Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, в тому числі діалітичних, летальність при даній патології досягає 50%, тому пошук нових нефропротекторних засобів є актуальним.

Для лікування гострої ниркової недостатності використовуються препарати з різною спрямованістю дії, найбільш широко - діуретичні засоби.

Відомий лікарський препарат фуросемід [1] є сильним діуретичним (салуретичним) засобом, ефективним при пероральному та парентеральному застосуванні. Діуретичний ефект зумовлений пригніченням реабсорбції іонів натрію та хлору в нирках. Показаннями для застосування фуросеміду є застійні явища в малому та великому колах кровообігу, що зумовлені серцевою недостатністю, цироз печінки з явищами портальної гіпертензії, набряк легенів і головного мозку, отруєння барбітуратами, екламсія,

гіпертонічна хвороба, в тому числі для купування гіпертонічних кризів. Препарат можна застосовувати в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

Проте фуросемід викликає ряд серйозних побічних ефектів, таких як нудота, діарея, гіперемія та свербіж шкіри, артеріальна гіпотензія, зворотне зниження гостроти слуху, інтерстиціальний нефрит. Внаслідок підсиленого діурезу можуть виникати запаморочення, депресія, м'язова слабкість, спрага, гіпокаліємія, гіперурикемія, урикозурія, гіперглікемія. До того ж не рекомендується комбінувати фуросемід з цефалоспоринами, гентаміцином, іншими засобами, що чинять нефротоксичну дію.

Існують дані про нефропротекторну дію та помірні антиоксидантні властивості фуросеміду [2]. Вірогідний механізм нефропротекторної дії фуросеміду складається з гальмування реабсорбції, розширення просвіту ниркових канальців, що сприяє збереженню прохідності нефрону та потоку внутрішньоканальцевої рідини; мають значення також антиоксидантні властивості препарату. Фуросемід зменшує протеїнурію, в експерименті здатний знижувати летальність тварин.

Відомий лікарський препарат мексидол [3] - антиоксидант, інгібітор вільнорадикальних процесів, мембранопротектор, застосовується в якості церебропротектора, транквілоноотропа в ангіоневрології, психіатрії та наркології. Він показаний при гострих порушеннях мозкового кровообігу, дисциркуляторній енцефалопатії, нейроциркуляторній дистонії, легких когнітивних порушеннях атеросклеротичного ґенезу, тривож-

(19) **UA** (11) **87889** (13) **C2**

них розладах при невротичних і неврозоподібних станах, для купування абстинентного синдрому при алкоголізмі, при гострій інтоксикації антипсихотичними засобами. Крім того, мексидол застосовується при гнійно-запальних процесах у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт) у складі комплексної терапії. Але при гострій нирковій недостатності його вважають протипоказаним, що може бути зумовлено виведенням препарату та його метаболітів через нирки.

Завданням винаходу є розширення переліку нефропротекторних засобів за рахунок застосування відомого препарату за новим призначенням для одержання можливості індивідуалізації фармакотерапії.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування мексидолу в якості нефропротекторного засобу.

Авторами вперше було виявлено нефропротекторну дію мексидолу в дослідженнях на двох моделях експериментальної гострої ниркової недостатності, що викликані етиленгліколем та гліцеролом.

Нефропротекторні властивості мексидолу не відомі з джерел інформації.

Виражена нефропротекторна дія мексидолу, ймовірно, зумовлена антиоксидантними властивостями, покращенням мікроциркуляції завдяки запобіганню агрегації тромбоцитів та антигіпоксичною активністю, активацією енергетичного обміну. Пероксидне окиснення ліпідів і пов'язані з ним структурно-функціональні порушення клітинних мембран, гемореологічні порушення, гіпоксичний зсув енергетичного обміну залучені до патогенезу гострої ниркової недостатності. Тому антиоксиданти показані при гострій нирковій недостатності.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Нефропротекторну дію мексидолу в досліджах на мишах на моделі етиленгліколової гострої ниркової недостатності оцінювали за інтегральним критерієм - виживаністю тварин - у співставленні з препаратами порівняння: антиоксидантами токоферолу ацетатом (вітаміном Е) і корвітином (діюча речовина - кверцетин) [5], а також діуретиком фуросемідом. Вони мають доведену нефропротекторну активність при гострій нирковій недостатності. Використані дози досліджених препаратів є адекватними для експериментальної оцінки нефропротекторного ефекту. Етиленгліколь - нефротоксин, який часто викликає фатальне ураження нирок у людини, вводили мишам-самцям масою 15-20г підшкірно в дозі 10мл/кг. Тварин розподілили на 8 груп відповідно до препаратів, що вони одержували, та їхніх доз:

1. Контрольна патологія - етиленгліколь у дозі 10мл/кг підшкірно (n=8).

2. Етиленгліколь + мексидол, 50мг/кг внутрішньоочеревинно (n=8).

3. Етиленгліколь + мексидол, 100мг/кг внутрішньоочеревинно (n=14).

4. Етиленгліколь + корвітин, 10мг/кг внутрішньоочеревинно (n=8).

5. Етиленгліколь + корвітин, 20 мг/кг внутрішньоочеревинно (n=6).

6. Етиленгліколь + токоферолу ацетат, 10мг/кг внутрішньом'язово (n=10).

7. Етиленгліколь + фуросемід, 10мг/кг внутрішньоочеревинно (n=8).

8. Етиленгліколь + фуросемід, 20мг/кг внутрішньоочеревинно (n=8).

Препарати вводили через 20-30 хвилин після введення етиленгліколю, тобто у лікувальному режимі. Визначили кількість загинлих мишей та тих, що вижили. Вірогідність відмінностей визначали за критерієм  $\chi^2$  - Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив мексидолу та препаратів порівняння на виживаність мишей на моделі гострої ниркової недостатності, викликаній етиленгліколем

Група тварин	Кількість мишей у групі	Кількість мишей, які вижили	Вживаність, %	Вірогідність відмінностей з контролем
Контрольна патологія	8	0	0	-
Мексидол, 50мг/кг	8	2	25	Недостовірно
Мексидол, 100мг/кг	14	5	35,7	p<0,05
Корвітин, 10мг/кг	8	0	0	недостовірно
Корвітин, 20мг/кг	6	1	16,7	недостовірно
Токоферолу ацетат, 100мг/кг	10	2	20	недостовірно
Фуросемід, 10мг/кг	8	0	0	недостовірно
Фуросемід, 20мг/кг	8	1	12,5	недостовірно

Аналіз одержаних даних свідчить, що введення етиленгліколю спричиняє тяжке ураження нирок. Всі тварини групи контрольної патології загинули протягом першої доби.

Одержані дані є підставою для висновку, що мексидол має дозозалежну нефропротекторну дію, яка виражається в найвищому рівні виживаності тварин з ураженням нирок (у дозі

100мг/кг захисний ефект набуває достовірного рівня). Ефект всіх препаратів порівняння виражений значно менше. Корвітин і фуросемід у дозі 10мг/кг за умов проведеного дослідження неефективні, в інших групах спостерігається тільки незначне та статистично недостовірне підвищення виживаності. Порівняно з токоферолом мексидол збільшує виживаність в 1,8 рази, з фуросемідом (20мг/кг) - у 2,9 рази, з корвітином (20мг/кг) - у 2,1 рази.

Приклад 2.

З метою з'ясування впливу мексидолу на функціональний стан нирок на моделі етиленгліколевої гострої ниркової недостатності проведено поглиблене дослідження на мишах, яких розподілили на 3 групи:

1. Інтактні тварини (n=18).
2. Контрольна патологія - етиленгліколь, 10мл/кг підшкірно (n=19).

3. Етиленгліколь + мексидол, 100мг/кг внутрішньоочередово (n=17).

Дозу мексидолу 100мг/кг обрано з урахуванням її найбільшої ефективності (табл. 1). Препарат використовували у лікувальному режимі - через 20-30 хвилин після введення етиленгліколю. Водне навантаження (водопровідна вода, 5% від маси тіла внутрішньошлунково) дослідні тварини одержували через годину після нефротоксину. Сечу збирали протягом 2 годин в обмінних клітках, далі визначали наявність або відсутність коматозного стану (за роگیновим рефлексом) і декапітували мишей. Креатинін в плазмі крові та сечі визначали за реакцією Яффе, білок у сечі - сульфосаліциловим методом. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації та канальцеву реабсорбцію води за загальноприйнятими методами. Результати досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив мексидолу (100мг/кг у лікувальному режимі) на перебіг гострої ниркової недостатності, викликаній етиленгліколем у мишей (M±m)

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія (етиленгліколь)	Етиленгліколь + мексидол
Кількість мишей у коматозному стані через 3 години після введення етиленгліколю, %	-	78,9*** (15/19)	35,3 ## (6/17)
Кількість мишей, %	з анурією	0	0## (0/17)
	с олігурією	0	17,7(3/17)
	с олігоанурією	0	17,7* (3/17)
Діурез, мл/100г за 2 години	4,1±0,24 (18)	1,7±0,51*** (19)	2,4±0,38*** (17)
Виведення водного навантаження, %	82±4,7 (18)	35±10*** (19)	47±2*** (17)
Концентрація білка в сечі, г/л	0,09±0,01 (9)	20,7±4,4*** (10)	12,7±3,8*** (15)
Екскреція білка, мг/100г за 2 години	0,34±0,05 (9)	55,5±14,3** (10)	35,8±13,5*## (15)
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	61,6±8,6 (7)	200±39,5** (16)	124±23,5*# (14)
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв. на 100г	0,50±0,05 (18)	0,30±0,11** (10)	0,68±0,16# (14)
Канальцева реабсорбція води, %	92,4±0,6 (18)	94,9±0,9* (10)	94,6±1,3 (14)
Масовий коефіцієнт нирок, %	1,34±0,04 (13)	1,68±0,07** (19)	1,49±0,03*** (17)

Примітки. В дужках - кількість тварин. Статистично значимі відмінності (за критеріями  $\chi^2$  і W Уайта) між групами інтактного контролю та модельної патології: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; між групами модельної патології та тварин, що одержували мексидол: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001.

Як свідчать результати, мексидол удвічі зменшує кількість тварин, що знаходяться в коматозному стані, запобігає розвитку анурії, в 3 рази скорочує кількість випадків олігурії, достовірно зменшує екскрецію білка, завдяки нормалізації клубочкової фільтрації знижує концентрацію креатиніну в плазмі крові. Мексидол запобігає значному порушенню канальцевої реабсорбції, достовірно зменшує масовий коефіцієнт нирок,

який у групі контрольної патології збільшується в 1,25 рази.

Отже, в умовах гострої ниркової недостатності мексидол суттєво покращує функціональний стан нирок, зокрема їх видільну функцію, що зменшує вираженість інтоксикації та позитивно впливає на прогноз для виживання.

Приклад 3.

Вивчення нефропротекторної дії мексидолу в порівнянні з корвітином при введенні в

лікувальному режимі проводили на щурах за умов міоглобінурічної гострої ниркової недостатності, що викликана гліцеролом. Лабораторних тварин (щури-самці масою 200-250г) розподілили на 5 груп відповідно до препаратів та доз:

1. Контрольна група - інтактні щури (n=7).
2. Модельна патологія - 50% розчин гліцеролу, 10мл/кг внутрішньом'язово (n=7)
3. Гліцерол + мексидол, 50мг/кг внутрішньоочеревинно (n=7).
4. Гліцерол + мексидол, 100мг/кг внутрішньоочеревинно (n=7).

5. Гліцерол + корвітин, 10мг/кг внутрішньоочеревинно (n=7).

Мексидол і корвітин вводили через 20-30 хвилин після введення гліцеролу. Протягом першої доби визначали добовий діурез за умов спонтанного сечовиділення, концентрацію білка у сечі та його екскрецію. На другу добу вивчали здатність нирок до виведення водного навантаження (3% від маси тіла внутрішньошлунково) та швидкість клубочкової фільтрації за ендогенним креатиніном, сечу збирали протягом 2 годин в обмінних клітках. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив мексидолу у порівнянні з корвітином на перебіг гліцеролової гострої ниркової недостатності у щурів

Показники	Інтактний контроль	Модельна патологія (гліцерол)	Гліцерол+ мексидол, 50мг/кг	Гліцерол+ мексидол, 100мг/кг	Гліцерол + корвітин, 10мг/кг
Перша доба					
Діурез, мл/100 г за добу	2,6±0,3	4,3±1,3	4,4±1,4	7,0±0,6***	8,3±1,5***#
Концентрація білка в сечі, г/л	0,9±0,1	3,2±0,5***	1,2±0,3###	1,5±0,1###	1,9±0,3*#
Екскреція білка, мг/100 г за добу	1,9±0,4	13,3±3,8*	5,3±1,8#	10,7±0,9*	15,4±4,3***^
Друга доба					
Діурез, мл/100г за 2 години	1,8±0,4	0,6±0,1*	2,8±0,1*###	1,9±0,4###	1,2±0,4^^
% виведення водного навантаження	56±12	20±4*	92±5*###	63±14#	41±13^^
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв на 100г	0,6±0,15	0,04±0,02**	0,7±0,15###	0,6±0,09###	0,3±0,09*#^@

Примітки. Вірогідні відмінності (за критерієм W Уайта) між групами інтактного контролю та модельної патології: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; між групами модельної патології та тварин, що одержували мексидол: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001; ^ - p<0,05; між групами тварин, що одержували корвітин, та тварин, що одержували мексидол у дозі 50мг/кг: ^^ - p<0,01; між групами тварин, що одержували корвітин, та тварин, що одержували мексидол у дозі 100мг/кг: @ - p<0,05.

Аналіз результатів табл. 3 свідчить, що протягом першої доби перебігу моделі гліцеролової гострої ниркової недостатності мексидол, особливо в дозі 50мг/кг, на відміну від корвітину, не збільшує ступінь поліурії та зменшує протеїнурію. На другий день дослідження мексидол, на відміну від корвітину, відновлює здатність нирок до виведення водного навантаження - достовірно збільшує діурез, а також нормалізує зменшену швидкість клубочкової фільтрації, що є особливо важливим при гострій нирковій недостатності, оскільки саме об'єм клубочкового фільтрату насамперед визначає можливості гомеостатичної функції нирок.

Отже, на моделі гліцеролової гострої ниркової недостатності введення мексидолу у лікувальному режимі сприяє нормалізації функціонального стану нирок.

Результати дослідів дозволяють зробити загальний висновок, що мексидол проявляє нефро-

протекторну дію на різних за етіологією та патогенезом моделях гострої ниркової недостатності.

Таким чином, заявлено застосування мексидолу за новим показанням, а саме в якості нефропротектора при гострій нирковій недостатності. Доведено, що гостру ниркову недостатність слід вважати не протипоказанням, а, навпаки, показанням до застосування мексидолу.

На моделях гострої ниркової недостатності, викликаній у дослідних тварин етиленгліколом і гліцеролом, мексидол проявляє нефропротекторну дію, яка характеризується наступними позитивними ознаками: покращення функціонального стану нирок і зменшення летальності тварин з модельною гострою нирковою недостатністю. Нефропротекторна дія мексидолу виражена більше, ніж у препаратів порівняння. Цінною особливістю мексидолу є його ефективність при застосуванні у лікувальному режимі, тобто за умов патології, що вже існує. Препарат відзначається м'якою дією, мінімальним ступенем вираженості

побічних ефектів. Він також характеризується сприятливим впливом на стан центральної нервової системи, що звичайно страждає за умов гострої ниркової недостатності, яка є поліорганною патологією. Мексидол може бути рекомендований для застосування в якості ефективного засобу з нефропротекторною дією.

Джерела інформації

1. Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, АЛ. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006. - Т.Н. - С. С-323.

2. Лебедев А.А. //Нефрология. - 2001. - Т.5, №3. - С.105-106.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Т.2. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - С.186-187.

4. Frier M.J. Treatment of acute renal failure with antioxidant vitamin E //Ren. Fail. - 1999. - Vol.21. - №2. - P.231-233.

5. Заморський І Л., Горошко О.М. Корвітин як засіб фармакологічної корекції гострої ниркової недостатності //Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України. Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України, 28-30 вересня 2005р. - Харків: НФаУ, 2005. - С.517-518.