



(51) МПК
 А61К 31/4045 (2006.01)
 А61Р 25/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008118679/15, 12.05.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 12.05.2008

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2009

(45) Опубликовано: 10.07.2010 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WILLIAMS RM et al. The prevention of pain from sickle cell disease by trandolapril. J Nati Med Assoc. 2007 Mar; 99(3):276-8 [on line] PMID: 17408935 [найдено из базы данных PubMed 26.06.2009]. US 7071183 B2 04.07.2006. AMRANI FC et al. Regression of left ventricular hypertrophy by converting enzyme inhibition in 12-15-month-old spontaneously (см. прод.)

Адрес для переписки:
 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская
 медакадемия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Юнцев Сергей Васильевич (RU),
 Белозерцев Феликс Юрьевич (RU),
 Белозерцев Юрий Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования Читинская государственная
 медицинская академия Федерального
 агентства по здравоохранению и
 социальному развитию (RU)

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОКАЗЫВАЮЩЕЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

(57) Реферат:

Предложено применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента трандолаприла в качестве противосудорожного средства. Показано, что средство

предупреждает развитие симптоматических тонико-клонических судорог и способствует ускоренному восстановлению деятельности мозга в постсудорожный период. 5 табл.

(56) (продолжение):

hypertensive rats: effects on coronary resistance and ventricular compliance in normoxia and anoxia. J Cardiovasc Pharmacol. 1994 Jan; 23(1): 155-65 (реферат) PMID: 7511729 [он-лайн] [найдено 2009-06-26]. Найдено из базы данных PubMed. ЭНЦИКЛОПЕДИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ. - М.: Медицина, 2001, с.221, статья «гипоксия», реферат базы данных PubMed: ALAEI H et al Angiotensin converting enzyme inhibitor captopril modifies conditioned place preference induced by morphine and morphine withdrawal signs in rats. Pathophysiology. 2007 May; 14(1):55-60 [on line]. PMID: 17408935 [найдено 26.06.2009]. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая Волна, 2005, с.435-436, 441. RU 2298418 C2 27.04.2004.

Изобретение относится к медицине, в частности к средствам профилактики генерализованных тонико-клонических приступов, в том числе лекарственных приступов, ранних посттравматических приступов и приступов при отмене алкоголя.

5 Большинство эпилептических приступов классифицируют как «идиопатические». Однако значительную часть судорожных явлений составляют «симптоматические» приступы, связанные с различными повреждениями мозга. Считается, что эпилептиформные отклонения способствуют прогрессированию нарушений функций
10 мозга, в том числе эпилептических энцефалопатий со значительными когнитивными и мнестическими дефектами (1). Современные противоэпилептические средства действуют на клеточные механизмы, формирующие эпилептогенные разряды. Клеточными мишенями действия известных противоэпилептических средств в ЦНС выступают гамкергические и глутаматергические механизмы синаптической передачи,
15 кальциевые и натриевые каналы нейронов. Их недостаточная эффективность в случае фармакорезистентных судорожных приступов может быть связана с ранее неизвестными молекулярными механизмами, лежащими в основе эпилептических разрядов. Об этом свидетельствует безуспешность двух и более применяемых медикаментозных комбинаций современных противоэпилептических препаратов (2,
20 3, 4, 5).

Одним из таких механизмов может быть метаболическое нарушение деятельности нейронов, связанное с ишемической гипоксией и активацией тканевых ренин-ангиотензиновых систем мозга. Известно, что определенный уровень гипоксии,
25 вызывает существенные сдвиги метаболизма нейронов и активирует судорожную активность нейронов (6, 7). Активация ренин-ангиотензиновой системы при повреждениях мозга сопровождается увеличением образования ангиотензина II, который специфически действует на рецепторы AT₁-, AT₂-, AT₃-, AT₄-ангиотензина. Благодаря этому из внутриклеточных депо усиленно высвобождаются ионы кальция,
30 увеличивается проницаемость ионных каналов, прежде всего кальциевых, локально активируются процессы апоптоза нейронов (8, 9, 10). Эти эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы могут провоцировать развитие судорожных разрядов клеток эпилептогенного очага с возникновением эпилептических приступов. Напротив, блокирование активности РАС мозга будет предупреждать развитие
35 судорожных явлений, а повышение синтеза энергосодержащих соединений увеличивать резистентность мозга к гипоксии.

В этом плане может быть перспективно применение препаратов, которые способны подавлять активность локальных ренин-ангиотензиновых систем мозга (3, 8, 10, 11). В
40 частности, такими свойствами обладает трандолаприл, который легко проникает через ГЭБ и эффективно ингибирует тканевые ренин-ангиотензиновые системы мозга, которые в конечном итоге уменьшают мобилизацию ионов кальция в нейронах (8).

Прототипом является магния сульфат - антагонист ионов кальция, блокирующий судорожные разряды различного происхождения. Его недостатками считают:

45 - кратковременность эффекта, в результате чего магния сульфат не предупреждает возникновение новых приступов, т.к. не оказывает воздействия на гипоксические, ишемические и метаболические процессы в нервных клетках, поддерживающих судорожную активность мозга;

50 - возникновение при повторных введениях гипермагниемии, которой сопутствуют нарушения деятельности сердца, сосудов и скелетных мышц, угнетение дыхательного центра и др.(11).

Для повышения эффективности лекарственного воздействия на патологические

судорожные разряды и проявления гипоксии мозга при симптоматических эпилептических приступах предлагается использовать трандолаприл в дозе 1-2 мг/кг/сутки в течение 14-20 суток.

5 Трандолаприл является карбоксиалкилпептидом и относится к группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) длительного действия.

Установлено, что в организме трандолаприл подвергается гидролизу в кишечнике и печени с образованием активного метаболита трандолаприлата. Его максимальная концентрация в крови достигается через 3-4 часа после приема. Обладая высокой
10 липофильностью, трандолаприлат в 6-12 раз сильнее подавляет тканевые РАС, в том числе мозга, ингибируя АПФ в течение 36-48 часов. Терапевтический эффект трандолаприла сохраняется в течение 1-2 недель после отмены препарата (8, 12).

Известно применение трандолаприла в терапевтической практике при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (11, 12).
15 Применение трандолаприла по новому назначению стало возможным благодаря выявленным нами новым фармакологическим свойствам препарата.

Впервые показано, что трандолаприл оказывает противосудорожный и антигипоксический эффект, в постсудорожный период способствует восстановлению
20 запоминания и отсроченного воспроизведения новых адаптивных реакций. Как установлено, курсовое введение трандолаприла в дозе 1-2 мг/кг уменьшает у животных продолжительность судорог и частоту их возникновения, увеличивает резервное время при гипоксии с гиперкапнией, продляет жизнедеятельность мозга при
25 полной ишемической гипоксии головного мозга, а также в постсудорожный период устраняет нарушения запоминания и отсроченного воспроизведения новых адаптивных реакций. В литературе не описаны эти свойства трандолаприла.

Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар, массой 140-180 г и на мышах линии СВА, массой 20-25 г. Опытной группе животных вводили трандолаприл в
30 дозе 1-2 мг/кг/сутки перорально /через зонд/. Животным группы сравнения вводили противосудорожный препарат магния сульфат (80 мг/кг/сутки), антигипоксикант натрия оксибутират (50 мг/кг/сутки), вазоактивный препарат нимодипин (5 мг/кг/сутки) и ноотроп пирацетам (50 мг/кг/сутки).

Для оценки противосудорожной активности препаратов у крыс использовали
35 модель генерализованных тонико-клонических электрошоковых судорог. Общепринято вызывать их путем электрораздражения мозга через глазничные электроды. В опытах определяли защитный индекс - процент животных, у которых не возникали электрошоковые судороги, а у остальных крыс - латентный период и
40 продолжительность тонической экстензии. В соответствии с международным стандартом критерием наличия противосудорожного эффекта у препарата считали 50% защитный индекс (13).

Антигипоксическую активность препаратов определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях термокамеры, что позволяло вызывать
45 острую прогрессирующую гипоксию с гиперкапнией (14).

Для определения величины протекторного действия препаратов при ишемической гипоксии использовали декапитационную модель полной ишемии головного
мозга (15). С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка у мышей
50 определяли продолжительность и частоту атонального дыхания.

Оценка состояния мнестических и когнитивных функций у животных, перенесших тонико-клонические судороги, выполнена с использованием методики выработки и отсроченного воспроизведения условной реакции активного избегания (УРАИ) и

условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Амнезию у животных вызывали нанесением электрораздражения мозга через глазничные электроды, вызывающим электрошоковые тонико-клонические судороги сразу после сеанса обучения (14).
5 Эффекты препаратов оценивали по динамике числа проб, затраченных на выработку условных ответов до критерия обучения. Оценку состояния памяти производили по показателям отсроченного воспроизведения выработанных реакций через 1 час (краткосрочная память), 1 сутки и 7 дней после сеанса обучения (долгосрочная память).

10 Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Microsoft Office 2000. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна-Уитни.

15 Первоначально проведено сравнение противосудорожных свойств изученных препаратов (таблица 1). Согласно полученным данным трандолаприл оказывает практически одинаковое противосудорожное действие в сравнении с эталонным противосудорожным препаратом магния сульфатом. Курсовое введение трандолаприла в дозе 2 мг/кг/сутки предупреждает возникновение электрошоковых
20 судорог на 10-20 сутки у 41,7-50% животных. В остальных случаях отмечается уменьшение на 41-59,2% продолжительности тонической экстензии. Таким образом, противосудорожный эффект трандолаприла на 20 сутки курса лечения достигает критерия защитного индекса в 50%, что указывает на наличие у препарата
25 достоверного противозпилептического действия.

30 Из данных следующей серии исследований следует, что ингибитор АПФ трандолаприл оказывает слабо выраженный протекторный эффект при ишемической гипоксии головного мозга (таблица 2). На 10 день введения трандолаприл в дозе 1 мг/кг/сутки у мышей возрастает на 20% продолжительность атонального дыхания на фоне полной ишемии головного мозга. Продление курса лечения до 20 суток снижает
35 эффективность трандолаприла. В тех же условиях опытов препарат сравнения вазодилататор нимодипин, используемый в качестве вазоактивного средства при ишемических повреждениях мозга, проявляет несколько большую антиишемическую активность, увеличивая время гаспинга на 24%. Кроме этого, в опытах обнаружено,
40 что оба препарата на 10 сутки курса терапии увеличивают частоту атонального дыхания, что указывает на развитие протекторного эффекта. При этом определение непрямого показателя антиишемической активности препаратов (двойное произведение - время гаспинга X частоту гаспинга) выявило достоверный
45 антиишемический эффект у трандолаприла, который незначительно уступает действию нимодипина (препарат сравнения).

В следующей серии опытов было изучено антигипоксическое действие препаратов в условиях острой прогрессирующей гипоксии с гиперкапнией (таблица 3). Курсовое
50 введение трандолаприла увеличивает резервное время у животных, помещенных в термокамеру. Достоверное увеличение резервного времени отмечается после назначения 10 дневного курса препарата в дозе 2 мг/кг/сутки на 23% и 20-дневного курса на 37,8%. Антигипоксическое действие трандолаприла уступает эффекту препарату сравнения натрия оксипутирату, на фоне действия которого
55 продолжительность резервного времени увеличивается на 49,5%.

Таким образом, трандолаприл оказывает отчетливое противосудорожное действие, предупреждая или значительно уменьшая продолжительность симптоматических тонико-клонических судорог. Его позитивное влияние на течение ишемической

гипоксии и особенно острой прогрессирующей гипоксии указывает на значительный протекторный эффект ингибитора АПФ трандолаприла.

В дополнительной серии исследований установлено, что наряду с противозипилептическим и протекторным эффектом трандолаприл обладает свойством уменьшать постсудорожные и постишемические нарушения деятельности мозга. В частности, в постсудорожный период введение трандолаприла устраняет амнезию, улучшая отсроченное воспроизведение новых адаптивных реакций (таблица 4).

В серии опытов определено влияние трандоприла на запоминание и отсроченное воспроизведение условной реакции пассивного избегания (УРПИ) после амнезирующего воздействия электрошоковых судорог (таблица 4). Согласно полученным данным в контроле после амнезирующего электрораздражения мозга латентный период УРПИ резко уменьшился, что указывало на развитие амнезии. После 10-дневного курса трандолаприла амнезирующее воздействие электрошоковых судорог почти полностью исчезает. Так, через 1 час после курса обучения и вызова тонико-клонических электрошоковых судорог латентный период УРПИ достоверно увеличивается и приближается к контрольному уровню. Аналогичные данные обнаружены через 7 суток после сеанса обучения УРПИ. Аналогичное антиамнестическое действие зафиксировано при применении препарата сравнения пирацетама (таблица 4).

В другой серии исследований изучена способность трандолаприла устранять в постишемический период нарушения высших функций мозга (таблица 5). Как и в контроле, после 10-дневного курса применения препарата в дозе 1 мг/кг/сутки скорость выработки условной реакции активного избегания (УРАИ) не претерпевает существенных изменений у мышей с локальными ишемическими повреждениями мозга (таблица 5). Однако анализ эффективности отсроченного воспроизведения УРАИ через 7 суток после сеанса обучения выявил ухудшение на 24% индекса запоминания (интактные мыши - контроль 67%, трандолаприл 77%). Вместе с тем, через 7 суток после обучения на фоне действия трандолаприла зафиксировано значительное улучшение процесса припоминания и воспроизведения УРАИ (контроль 49,2%, трандолаприл 91,1% - $P < 0,01$).

Введение препарата сравнения пирацетама, рекомендованного для ускоренной нервно-психической реабилитации больных (12, 14), менее значительно улучшает показатели отсроченного воспроизведения адаптивных ответов.

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о наличии у ингибитора ангиотензин-превращающего фермента трандолаприла противосудорожного действия и нейропротекторного антигипоксического эффекта, что предупреждает развитие симптоматических тонико-клонических судорог, ускоряя восстановление деятельности мозга в форме постсудорожной амнезии.

Таблица 1

Влияние трандолаприла и магния сульфата на течение тонико-клонических электрошоковых судорог у крыс					
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Латентный период тонической экстензии (сек)	Длительность тонической экстензии (сек)	Защитный индекс
Интактная (интактные крысы)	15		1,3±0,8	15,5±0,8	0/15
Контрольная 1 (крысы с ЛИМ) 10 сутки	11		2,23±0,3	12,8±1,4	0/11
Контрольная 2 (крысы с ЛИМ) 20 сутки	17		1,6±0,8	15,6±1,3	1/17
Опытная 1 Трандолаприл 10 сутки	12	2	2,6±0,5	7,6±1,7*	5/12
Опытная 2 Трандолаприл 20 сутки	10	2	0,9±0,4	6,3±0,8**	5/10

Опытная 3 (крысы с ЧМТ + магия сульфат)	10	80	1,6±0,3	9,6±0,3*	5/10*
Примечание. Значимость различий интактная группа - контрольная группа, контрольная группа 1 - опытная группа 1 и контрольная группа 2 - опытная группа 2: * - P<0,05, ** - P<0,01. ЛИМ - локальная ишемия головного мозга					

5

Влияние трандолаприла на устойчивость мышечной гипоксии головного мозга					
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза мг/кг	Время (в сек.)	Агональное дыхание (гаспинг)	
				Частота дыхательных движений	Двойное произведение (время × частота)
Интактная (интактные мыши)	23		13,6±0,87	9,1±0,45	123,8±13,6
Контрольная 1 (мышцы с ЛИМ) 10 сутки	10		14,4±0,98*	13,1±0,4*	188,6±13,3
Контрольная 2 (мышцы с ЛИМ) 20 сутки	10		16,4±1,6	11,9±1,2	
Опытная 1 Трандолаприл 10 сутки	8	1	17,3±1,1	15,4±0,5*	266,4±18,8*
Опытная 2 Трандолаприл 20 сутки	10	1	16,4±0,5	14,4±0,9	
Опытная 3 Нимодипин 10 сутки	8	5	17,9±1,5	15,7±1,3	281±24,5*
Примечание. Значимость различий интактная группа - контрольная группа, контрольная группа 1 - опытная группа 1 и контрольная группа 2 - опытная группа 2: * - P<0,05, ** - P<0,01. ЛИМ - локальная ишемия головного мозга					

10

15

20

25

30

35

Влияние трандолаприла и оксibuтирата натрия на продолжительность резервного времени мышечной гипоксии с гиперкапнией			
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Резервное время (мин)
Интактная (интактные мыши)	22		23,3±1,8
Контрольная 1 (мышцы с ЛИМ) 10 сутки	12		25,5±1,3
Контрольная 2 (мышцы с ЛИМ) 20 сутки	12		20,6±1,4
Опытная 1 Трандолаприл 10 сутки	10	2	31,4±1,7*
Опытная 2 Трандолаприл 20 сутки	10	2	28,4±0,9**
Опытная 3 натрия оксibuтират	10	50	33,9±2,2**
Примечание. Значимость различий интактная группа - контрольная группа, контрольная группа 1 - опытная группа 1 и контрольная группа 2 - опытная группа 2: * - P<0,05, ** - P<0,01. ЛИМ - локальная ишемия головного мозга			

40

45

Влияние трандолаприла и пирacetамов на отсроченное воспроизведение условной реакции пассивного избегания после электрошоковых судорог					
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Латентный период отсроченного воспроизведения условной реакции пассивного избегания (сек)		
			Через 1 час	Через 1 сутки	Через 7 суток
Интактная (интактные мыши)	12		21,4±4,2	19,2±3,1	19,6±3,7
Опытная 1 трандолаприл	8	2	112,3±9,4*	115,8±13,7*	108,7±10,5*
Опытная 2 пирacetам	12	50	171,3±20,3*	120±19,6*	85,2±13,2*
Примечание. Значимость различий интактная группа - контрольная группа и контрольная группа - опытная группа: * - P<0,05.					

50

Влияние трандолаприла и пирacetамов на выработку и отсроченное воспроизведение условной реакции активного избегания у мышечной гипоксии головного мозга					
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Показатели выработки и отсроченного воспроизведения условной реакции активного избегания		
			Обучение до критерия (число проб)	Частота воспроизведения УРАИ через 1 сутки (в %)	Частота воспроизведения УРАИ через 7 суток (в %)

Интактная (интактные мышцы)	23		9±0,7	76±5,1	67,8±4,3
Контрольная (мышь с ЛИМ) 10 сутки	12		11±1,2	67±4,6	49,2±4,1*
Опытная 1 трандолаприл	8	1	10,3±0,5	77±5,7	91,1±8,5*
Опытная 2 пираретам	8	50	10,1±1,6	82±6,7	62,5±5,1*
Примечание. Значимость различий интактная группа - контрольная группа, контрольная группа - опытная группа 1 и контрольная группа - опытная группа 2: * - P<0,05, ** - P<0,01. ЛИМ - локальная ишемия головного мозга					

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванцини Д. Перспективы эпилептиологии. - // Эпилепсия - медико-социальные аспекты. Диагностика и лечение». - Москва, 2004. - с.16-23.
2. Аванцини Д. Клинические формы и классификация эпилепсии. - // Эпилепсия - медико-социальные аспекты. Диагностика и лечение». - Москва, 2004. - с.29-37.
3. Белозерцев Ф.Ю. Значение нейропротекторов в лечении травматической энцефалопатии. / Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. - Чита, 2004. - 81 с.
4. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. - // Эпилепсия - медико-социальные аспекты. Диагностика и лечение». - Москва, 2004. - с.62-74.
5. Булак М. Эпилепсия, ионные каналы, генетические аспекты. - // Эпилепсия - медико-социальные аспекты. Диагностика и лечение». - Москва, 2004. - с.89-94.
6. Лукьянова Л.Д. Фармакологические аспекты биоэнергетики клетки при гипоксии. - // Клеточные механизмы фармакологического эффекта. - М., 1990. - с.184-216.
7. Самойлов М.О. Реакции нейронов мозга на гипоксию. / Самойлов М.О. - Л.: Наука, 1985. - 190 с.
8. Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии для врачей и провизоров. - 2-е изд., пер. и доп. - Томск: STT, 2001. - 576 с.
9. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии. - 2001. - №6. - с.43-54.
10. Кожевников Е.А. Нейропротекторная активность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в условиях ишемии. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1999. - т.128. - №11. - с.535-537.
11. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента. / Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. - М: Информатик, 1999. - 58 с.
12. Справочник Видаль: лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 2007. - 1488 с.
13. Дутов А.А. Исследование эффективности кавинтона и препаратов тиреоидных гормонов при эпилепсии. // Автореф. докт. диссер. - Санкт-Петербург, 1998.
14. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. - Волгоград, 1990. - 368 с.
15. Gostal D., J.E. Torres Brainstem nitric oxide tissue levels correlate with anoxia-induced gasping activity in the developing rat. // Biol. Neonate. - 2001. - Vol.79. - №22. - P.122-131.

Формула изобретения

Применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента трандолаприла в качестве противосудорожного средства.