



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009118615/15, 18.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.05.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.05.2009

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2010 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 27.03.2011 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Hellmich HL et al. Injured Fluoro-Jade-positive hippocampal neurons contain high levels of zinc after traumatic brain injury. Brain Res. 2007 Jan 5; 1127(1):119-26 Pachet A et al. Beneficial behavioural effects of lamotrigine in traumatic brain injury. Brain Inj. 2003 Aug; 17(8):715-22. US 2004/0023962 A1, 05.02.2004. Tufan K et al. Ultrastructure (см. прод.)

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

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия Росздрава (RU)

(54) СРЕДСТВО, ОКАЗЫВАЮЩЕЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

(57) Реферат:

Предложено применение известного антиконвульсанта ламотриджина (другие названия вещества - ламиктал, ламолеп) в качестве средства, предупреждающего ишемические и гипоксические расстройства в остром периоде черепно-мозговой травмы. Показано предупреждение вторичных расстройств функций мозга вследствие ишемии.

гипоксии с гиперкацией, гемической гипоксии с одновременным облегчением восстановления первично-психического статуса. Ламотриджин на 24,9-42,6% повышает устойчивость мозга к ведущим факторам его вторичного повреждения и увеличивает продолжительность жизни мышней в посттравматический период на 109,6%. 5 табл.

(56) (продолжение):

protection and attenuation of lipid peroxidation after blockade of presynaptic release of glutamate by lamotrigine in experimental spinal cord injury. Neurosurg Focus. 2008; 25(5):E6. Реферат [он-лайн] [найдено 2010-04-26] Найдено из базы данных PubMed PMID: 18980480. Nair J et al. The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder. CNS Spectr. 2008 Jul; 13(7):585-91. Chahine LM et al. Du rire aux larmes: pathological laughing and crying in patients with traumatic brain injury and treatment with lamotrigine. Epilepsy Behav. 2006 May; 8(3):610-5. Реферат [он-лайн] [найдено 2010-04-26] Найдено

R U 2 4 1 4 9 0 1 C 2

R U 2 4 1 4 9 0 1 C 2

R U 2 4 1 4 9 0 1 C 2

R U 2 4 1 4 9 0 1 C 2

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии и неврологии. Касается применения известного антиконвульсанта ламотриджина (другие названия вещества: ламиктал, ламолеп) в качестве нейропротекторного средства в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Согласно современным представлениям тяжесть течения острого периода черепно-мозговой травмы определяется частотой и интенсивностью вторичных повреждений мозга, обусловленных ишемией, судорожными явлениями и гипоксией. Эпизоды судорог, ишемии и гипоксии постоянно возникают на протяжении острого периода заболевания. Поэтому лекарственная нейропротекция нейронов, сохранивших свою функциональную активность в очагах размозжения, рассматривается как главное направление медикаментозной терапии травмы мозга (Р.Д.Касымов, А.Н.Кондратьев, 2001, Т.А.Скоромец, 2002, Teadale G.M., Grabam D.J., 1999, Белозерцев Ф.Ю. и др., 2007).

С целью коррекции этих синдромов применяют антиконвульсанты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, диазепам и др.), вазоактивные вещества (нимодипин, сермион и др.), ноотропные средства (пирацетам, нооглютил, пантогам, актовегин и др.). Перечисленные препараты обладают, как правило, одним специфическим терапевтическим эффектом. Вазоактивные вещества предупреждают развитие или устраняют ангиоспазмы, ведущие к ишемии. Барбитураты уменьшают интенсивность последствий гипоксии с гиперкапнией, препятствуя истощению метаболических резервов и повышению внутричерепного давления. Особое внимание уделяют предупреждению вторичных судорожных эпизодов, которые усугубляют влияние на травмированный мозг высокого внутричерепного давления, колебаний артериального давления, сниженной доставки кислорода, метаболического дефицита. Для их профилактики в остром посттравматическом периоде рекомендуется применять карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, диазепам (И.А.Качков, В.Г.Амчиславский, Б.А.Филимонов, 1999, Ф.Ю.Белозерцев и др., 2007).

В настоящее время для одновременной профилактики вторичных повреждений при черепно-мозговой травме прибегают к назначению комплекса, состоящего из антиконвульсантов, вазодилататоров, ноотропов и других препаратов. Комплексную фармакотерапию рекомендуют начинать с 3 суток посттравматического периода (Р.Мартуза, М.Проктор, 1997, Р.Д.Касымов, А.Н.Кондратьев, 2001, Т.А.Скоромец, 2002, A.I.Faden, 1996, Портэр Р.Д., Мелдум Б.С., 2007).

Вместе с тем, полипрагмазия может вызывать нежелательные лекарственные взаимодействия, усиливать дезинтегративные процессы в ЦНС или угнетать саногенетические механизмы, ограничивающие ишемические, гипоксические, судорожные вторичные повреждения мозга (И.А.Качков и др., 1999, Ф.Ю.Белозерцев и др., 2007).

В настоящее время ведется поиск лекарственных средств с многофакторным терапевтическим действием, что позволит использовать для лечения посттравматического синдрома один препарат вместо трех-четырех.

Для расширения арсенала лекарственных средств, используемых в качестве нейропротекторов при черепно-мозговой травме, и повышения эффективности фармакотерапии острого посттравматического периода предлагается использовать антиконвульсант ламотриджин. Согласно нашим данным препарат помимо устранения судорог способен снижать отрицательное воздействие ишемии и гипоксии на функционирование нервной ткани, а также устранять амнестические расстройства.

Ламотриджин (ламиктал, ламолеп) является производным фенилтриазина и

относится к группе противоэпилептических препаратов нового поколения. Препарат вызывает инактивацию натриевых каналов, что подавляет повторные быстрые разряды нейронов в ЦНС и, возможно, потенциалзависимые кальциевые каналы. На фоне действия препарата обнаружено уменьшение высвобождения ряда медиаторов.

Разрешено применение ламотриджина в неврологической практике для лечения парциальных и генерализованных приступов и судорожных приступов при синдроме Леннокса-Гасто (Порттер Р.Д., Мелдум Б.С., 2007, Р.У.Хабриев, А.Г.Чучалин, 2006, инструкция по применению ламотриджина).

Применение ламотриджина по новому назначению стало возможным благодаря выявленным новым фармакологическим свойствам препарата.

Впервые показано, что ламотриджин в остром периоде черепно-мозговой травмы оказывает антиишемический, антигипоксический и антиамнестический эффект. Как установлено, курсовое введение ламотриджина в дозе 25-50 мг/кг животным, перенесшим черепно-мозговую травму, продлевает функциональную активность головного мозга при его полной ишемии, увеличивает резервное время при гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии, уменьшает продолжительность элекстрошоковых судорог и устраивает амнестические расстройства. В литературе не описаны эти свойства ламотриджина, которые в условиях черепно-мозговой травмы обеспечивают повышение устойчивости мозга к ишемии, гипоксии, гиперкапнии, гемической гипоксии и устранение амнезии.

Эксперименты проведены на белых беспородных мышах массой 20-25 г и белых беспородных крысах массой 140-160 г. Животным наносили контактную черепно-мозговую травму (Ф.Ю.Белозерцев и др., 2004). Начиная со 2 дня, группе животных внутрибрюшинно вводили ламотриджин в дозе 25 и 50 мг/кг/сутки.

Группе сравнения назначали прототипы с узким спектром нейропротекторного эффекта: вазоактивный препарат сермион (5 мг/кг), антигипоксант натрия оксибутират (50 мг/кг), ноотроп пирацетам (50 мг/кг), антиконвульсанты сульфат магния (80 мг/кг) и валпроат натрия (100 мг/кг). Эти нейропротекторы рекомендованы для применения при черепно-мозговой травме.

Нейропротекторную активность ламотриджина и прототипов оценивали по устойчивости мозга к факторам его вторичного повреждения в условиях черепно-мозговой травмы - ишемии, гипоксической гипоксии с гиперкапнией, гемической гипоксии и судорожным явлениям.

Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга (O.H.Lowry et al., 1964, D.Gosal, J.E.Torres, 2001). С этой целью после декапитации на уровне I шейного позвонка определяли продолжительность и частоту агонального дыхания (гаспинга).

Антигипоксическую активность препаратов определяли по продолжительности резервного времени у мышей в условиях гермокамеры и после введения раствора нитрита натрия в дозе 200 мг/кг (Воронина Т.А. и др., 2005), что моделирует воздействие на животных двух факторов, повреждающих мозг при контактной травме головы (Качков И.А. и др., 1999).

Для оценки противосудорожной активности препаратов у крыс регистрировали продолжительность тонической экстензии при электрораздражении мозга через глазничные электроды и определяли защитный индекс - процент животных, у которых не возникали элекстрошоковые судороги (Воронина Т.А., Неробокова Л.Н., 2005).

Оценка состояния мнестических функций у животных, перенесших черепно-мозговую травму, выполнена с использованием методики выработки и отсроченного

воспроизведения условной реакции пассивного избегания (Т.А.Воронина и др., 2005). Эффекты препаратов оценивали по достижению критерия обучения и количества выработанных условных ответов. Оценку состояния долговременной памяти производили по показателям отсроченного воспроизведения условной реакции пассивного избегания через 7 дней после сеанса обучения.

Проведенные исследования показали, что в первые сутки посттравматического периода наблюдается повышение на 24,9-42,6% устойчивости мозга к ведущим факторам его вторичного повреждения. Начиная с 3 суток, отмечается снижение показателей устойчивости головного мозга травмированных животных к ишемии, гипоксии, гиперкаинии и судорогам (табл.1, 2, 3), что указывает на уменьшение активности эндогенных протекторных механизмов и повышение вероятности вторичных повреждений мозга.

Антиконвульсант ламотриджин оказывает выраженный протекторный эффект при ишемическом повреждении мозга. На 5 день введения ламотриджина в дозе 25 мг/кг/сутки мышам с черепно-мозговой травмой частота агонального дыхания на фоне полной ишемии головного мозга возрастает на 160%, а 50 мг\кг препарата - на 177%. Увеличение продолжительности агонального дыхания (на 120%) наблюдается при курсовом применении меньшей дозировки ламотриджина - 25 мг/кг/сутки.

Эффективность препарата прототипа вазодилататора сермиона, используемого в качестве вазоактивного средства при черепно-мозговой травме, была ниже. В терапевтической дозе 5 мг/кг/сутки сермион увеличивает продолжительность агонального дыхания при полной ишемии головного мозга травмированных животных на 81,6% и частоту гаспилига - на 131% (табл.1).

В еще меньшей степени изменяются показатели устойчивости головного мозга к его глобальной ишемии на фоне действия остальных прототипов - антиконвульсанта магния сульфата и ноотрона пирацетама (таблица 1).

В следующей серии установлено, что курсовое введение ламотриджина увеличивает резервное время у травмированных животных, помещенных в гермокамеру. В условиях черепно-мозговой травмы достоверное увеличение резервного времени отмечается после назначения 50 мг/кг/сутки (на 28%), что сравнимо с эффектом антигипоксического препарата прототипа натрия оксибутират. Напротив, после курса прототипа изобретения вазодилататора сермиона в дозе 5 мг/кг/сутки резервное время у травмированных животных уменьшается на 10% и не изменяется под влиянием остальных прототипов - магния сульфата и пирацетама (таблица 2).

Определение устойчивости животных к гемической гипоксии показало, что у травмированных мышей резервное время на фоне действия нитрита натрия в дозе 200 мг/кг на 16% ниже, чем у интактных мышей ($P<0,05$). 9-Дневный курс ламотриджина увеличивает продолжительность жизни мышей в посттравматический период на 109,6%. Сходным образом, но слабее повышает устойчивость травмированных животных к гемической гипоксии препарат сравнения оксибутират натрия (таблица 3).

В серии исследований изучена способность ламотриджина устранять амнестические расстройства в посттравматический период. На 10 сутки острого периода черепно-мозговой травмы после выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) животным наносили электрошок и через 7 суток тестировали отсроченное воспроизведение УРПИ (таблица 5). По сравнению с интактными животными в посттравматический период зафиксировано полное исчезновение адаптивного оборонительного ответа. Курсовое введение ламотриджина (25 мг/кг) устраняет

травматическую амнезию. При этом частота отсроченного воспроизведения УРПИ через 7 суток была выше на 37,5%, чем в контроле. Отсроченное воспроизведение адаптивных реакций под влиянием курсового применения прототипа изобретения ноотропа пирацетама восстанавливается в том же объеме (на 40%). На фоне действия другого препарата сравнения магния сульфата не обнаружено ослабления амнезии (таблица 4).

В дозах, оказывающих антиишемическое, антигипоксическое и антиамнестическое действие, ламотриджин ограничивает электрошоковые судороги. Его курсовое введение в дозе 25 мг/кг предупреждает возникновение электрошоковых судорог у 75% травмированных животных, а 50 мг/кг - в 100% случаев ($P<0,05$). Эксперименты показали, что противосудорожный эффект ламотриджина достоверно выше, чем у прототипа изобретения магния сульфата (таблица 5).

Таким образом, в отличие от симптоматических средств с избирательно вазоактивным (сермион), антигипоксическим (натрия оксибутират), антиамнестическим (пирацетам) или противосудорожным действием (магния сульфата) антиконвульсанту ламотриджину обладает многофакторным протекторным эффектом в условиях черепно-мозговой травмы. Его позитивное влияние на течение ишемии, гипоксии, гиперкапнии, амнезии и судорог в посттравматическом периоде не уступает или превосходит по силе эффекта перечисленные выше препараты сравнения, которые входят в стандарт лечения в остром периоде черепно-мозговой травмы.

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о наличии у ламотриджина значительного многофакторного протекторного эффекта в острый период черепно-мозговой травмы.

ЛИТЕРАТУРА

- Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А. Значение нейропротекторов в лечении травматической энцефалопатии. - Чита, 2004. - 84 с.
- Воронина Т.А., Неробокова Л.Н. Методические указания по изучению противосудорожных веществ. / Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ под редакцией Р.У.Хабриева. - Москва, 2005. - С.332-337.
- Касымов Р.Д., Кондратьев А.Н. Основные принципы хирургического лечения и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы. - Санкт-Петербург.- 2001.
- Качков И.А., Амчеславский В.Г., Филимонов Б.А. Алгоритмы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы. // Consilium medicum. - 1999. - Т.1. - №2. - 85-90.
- Лекарственные средства. Под ред. Р.У.Хабриева, А.Г.Чучалина. - М.: Гэотар, 2006. - С.333-335.
- Мартуза З., Проктор М. Травма. - / Неврология. Под ред. Самуэльс М. - М.: Практика, 1997. - С.355-398.
- Портер Р.Д., Мелдрум Б.С. Противоэпилептические средства. / Базисная и клиническая фармакология. Под редакцией Б.Катцунга. - Санкт-Петербург: Невский диалект, 2007. - Т.1. - С.464-491.
- Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией Р.У.Хабриева. - Москва, 2005. - 785 с.
- Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы. // Автореф диссер. докт. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2002. - С.44.
- Faden A.I. Pharmacologic treatment of acute traumatic brain injury. // JAMA 1996. - 276. - P.569-57.
- 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.

12. Green R.W., H.L.Haas. The electrophysiology of adenosine in the mammalian central nervous system. // Prog. Neurobiol. - 1991. - Vol.36. - P.329.

13. Lowry O.H., J.V.Passoneau, F.X.Hasselber-ger, D.W.Schulz. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolitic pathway in brain. // J. Biol. Chem. - 1964. - Vol.239. - P.18-30.

14. Teadale G.M., Graham D.I. Craniocerebral Trauma: protection and retrievale of the neural population after injury. // Neurosurgery. - 1998. - P.43.

Таблица 1

Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Агональное дыхание (гаспинг)	
			Время (с)	Частота дыхательных движений
Интактная (интактные мыши)	23	-	13,6±0,87	9,1±0,45
Контрольная 1 (мыши с ЧМТ) 1 сутки	10	-	19,4±0,98*	10,6±0,8
Контроль 2 (мыши с ЧМТ, 6 сутки)	10	-	13,7±1,7	7,2±1,5
Опытная 1 Ламотриджин (мыши с ЧМТ)	8	25	42,7±2,91**	18,9±0,85**
Опытная 1 Сермион (мыши с ЧМТ)	8	50	23±3,11	20±1,09**
Опытная 2 Сермион (мыши с ЧМТ)	8	5	24,7±1,4**	16,7±2,5**
Опытная 3 Магния сульфат (мыши с ЧМТ)	8	80	22,7±0,9**	12,5±1,1
Опытная 4 Пирацетам (мыши с ЧМТ)	8	50	12,7±0,8	10,2±0,5

Примечание. Значимость различий контроль 1 (интактные мыши) - мыши после ЧМТ и мыши после ЧМТ - опыт: * - $P<0,05$ ** - $P<0,05$.

Таблица 2

Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Резервное время (мин)
Интактная (интактные мыши)	12	-	25,5±1,21
Контрольная (мыши с ЧМТ) 11 сутки	12	-	23,5±1,12
Опытная 1 Ламотриджин (мыши с ЧМТ)	8	50	30,12±1,63*
Опытная 2 Оксигутират натрия (мыши с ЧМТ)	10	50	35,9±3,11**
Опытная 3 Сермион (мыши с ЧМТ)	8	5	21,1±2,1
Опытная 4 Магния сульфат (мыши с ЧМТ)	8	80	22,7±3,1
Опытная 5 Пирацетам (мыши с ЧМТ)	8	50	26,6±2,7

Примечание. Значимость различий контроль 1 (интактные мыши) - мыши после ЧМТ и мыши после ЧМТ - опыт: * - P<0,05 ** - P<0,01.

Таблица 3

Влияние ламотриджина на резервное время у травмированных крыс в условиях гемической гипоксии (10 сутки)			
Группа животных и препарат	Количество животных	Доза (мг/кг)	Резервное время (мин)
Интактная (интактные мыши)	12	-	29,6±1,77
Контрольная (мыши с ЧМТ) 11 сутки	12	-	24,9±1,57*
Опытная 1 Ламотриджин (мыши с ЧМТ)	8	50	52,2±3,33**
Опытная 2 Оксигутират натрия (мыши с ЧМТ)	8	100	36,2±3,8**

Примечание. Значимость различий интактные мыши - контроль (мыши после ЧМТ) и контроль-опыт: * - P<0,05 и ** - P<0,01.

Таблица 4

Влияние ламотриджина на воспроизведение УРПИ у крыс в посттравматический период через 7 суток после обучения и панического электрошока					
Группа животных (n - число животных)	Доза препарата (мг/кг)	Показатели воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания			
		Выработка УРПИ	Ограничение воспроизведения через 7 суток	Количество УРПИ (%)	Время пребывания в темном отсеке (с)
Интактная (n=11)	-	100	4,3±1,45	41±4,93	27,2
Контрольная ЧМТ+ЭШ (n=9)	-	100	14,9±1,96	92,2±4,5**	0
Опытная 1 Ламотриджин ЧМТ+ЭШ (n=8)	25	100	22±3,11	84±14,66	37,5
Опытная 2 Нирагетам ЧМТ+ЭШ (n=10)	50	100	66,8±0,74	43,3±11,7*	40
Опытная 3 Магния сульфат ЧМТ+ЭШ (n=8)	40	100	37,9±8,2	116,5±18,7	12,5

Примечание. Значимость различий интактная - контрольная (крысы после черепно-мозговой травмы + ЭШ) и контрольная - опыт: * - P<0,05 и ** - P<0,01.

Таблица 5

Влияние ламотриджина на электрощоковые судороги у крыс в посттравматический период					
Группа животных и препарат	Доза (мг/кг)	Латентный период тонической экстензии (с)	Длительность тонической экстензии (с)	Защитный индекс абе	%
Интактная	-	1,3±0,8	15,5±0,8	0/10	0%
Контрольная 1 (крысы с ЧМТ) 4 сутки	-	1.86±0.34	9.43±0.53	0/10	0%
Контрольная 1 (крысы с ЧМТ) 10 сутки	-	2.38±0.43	13.93±0.93	0/10	0%

	Опытная 1 Ламотриджин (крысы с ЧМТ) 4 сутки	25	0,68±0,12	5,5±1,5*	6/8*	75%
5	Опытная 2 Ламотриджин (крысы с ЧМТ) 10 сутки	50	0	0	8/8*	100%
10	Опытная 3 Магния сульфат (крысы с ЧМТ) 10 сутки	80	1,6±0,3	9,6±0,3*	5/10*	50%

Примечание. Значимость различий интактная 2 - контрольная (крысы после черепно-мозговой травмы) и контрольная - опыт (препарат): * - P<0,05; ** - P<0,001.

Формула изобретения

15 Применение ламотриджина в качестве средства, предупреждающего ишемические и гипоксические расстройства в остром периоде черепно-мозговой травмы.

20

25

30

35

40

45

50