



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128291** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 03377</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.09.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2018, Бюл.№ 17</p>	<p>(72) Винахідник(и): Волощук Наталія Іванівна (UA), Данченко Олеся Петрівна (UA), Лозинська Марина Сергіївна (UA), Таран Ілля Васильович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТРИМЕТАЗИДИНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ МОДУЛЯЦІЇ ЕФЕКТІВ СИМВАСТИНУ

(57) Реферат:

Застосування триметазидину як засобу для модуляції ефектів симвастатину.

UA 128291 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармакології, клінічної фармакології, кардіології, та гастроентерології, та може бути використана для потенціювання лікувальних ефектів та профілактики побічної дії симвастатину.

Прототип способу невідомий.

5 В основу корисної моделі "Спосіб модуляції ефектів симвастатину триметазидином" поставлена задача шляхом застосування триметазидину, підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії симвастатином.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування триметазидину за новим призначенням, як засобу для модуляції ефектів симвастатину.

10 Спосіб здійснюється таким чином. Пацієнтам, яким призначена корекція гіперліпідемічного синдрому симвастатином, з метою посилення кардіопротекторного та ренопротекторного ефектів, а також послаблення проявів гепатотоксичної та міотоксичної дії симвастатину, призначають триметазидин в терапевтичних дозах.

15 Даний спосіб був застосований в експерименті на 132 білих щура-самця з початковою масою 180-230г, яких утримували на стандартному сухому раціоні, збалансованому за всіма нутрієнтами.

В першому експериментальному дослідженні по визначенню впливу препаратів на серце та нирки (48 тварин) щурі були розподілені на 4 групи.

20 Інтактні щурі (перша група) утримувались на сухому кормі. Тварини всіх інших груп отримували 4 тижні гіперхолестеринову дієту, що містила 3 % холестерину, 0,12 % метилтіоурацилу (ГХС дієта). Тварини 2-ї групи слугували нелікованим контролем. Щурі 3-ї групи на тлі ГХС дієти перорально отримували симвастатин в дозі 60 мг/кг. Щурі 4-ї групи отримували симвастатин в дозі 60 мг/кг разом з триметазидином в дозі 10 мг/кг. Щурі 3-ї та 4-ї груп отримували лікування протягом 28 днів перорально за допомогою зонда. Евтаназію проводили під ефірним наркозом.

25 Серце тварин забирали після 18 годинного голодування. Для отримання постядерного гомогенату серце перфузували холодним 0,154 М розчином калію хлориду, гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком та центрифугували при 800 g 10 хвилин. Гомогенати зберігали в рідкому азоті. Вміст малонового діальдегіду оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, білкових карбонільних груп за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном [Levine R.L. et al., 1994]. Ліпіди в гомогенаті серця екстрагували за методом Фольча. Вміст загального холестерину визначали за реакцією Златкіс-Зака, тригліцеридів - за кількістю формальдегіду, що утворюється при окисненні гліцерину періодатом [Меншиков В.В., 1987]. Активність ксантинооксидази (КФ 1.1.3.22) визначали використовуючи в якості субстрату ксантин (кінцева концентрація 75 мкМ), а утворену сечову кислоту визначали за поглинанням при 293 нм [Suzuki H. et al., 1998]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.15.1.1) визначали за падінням вмісту відновленого глутатіону в присутності пероксиду водню [Roy D., Liehr J.G., 1989]. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю руйнування пероксиду водню, вміст якого визначали за реакцією з перманганатом калію [Асатиани В.С., 1969]. Вміст убіхінону в гомогенаті серця визначали після його екстракції охолодженою сумішшю метанолу та пентану за різницею поглинання окисленої та відновленої форми убіхінону при 275 нм [Прохорова М.И., 1982; Донченко Г.В., 1988]. Вміст АТФ визначали в тканині серця замороженій в рідкому азоті після осадження білків хлорною кислотою і виділення АТФ методом тонкошарової хроматографії з кількісним визначенням за фосфором [Северин С.Е., Соловьева Г.А., 1989].

45 Функціонування канальцевого апарату нирок оцінювали за екскрецією білка та гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ) з сечею, а фільтраційну функцію нирок - за кліренсом креатиніну. Сечу збирали протягом 8 годин після

50 водного навантаження з розрахунку 2 мл води на 100 г маси. Рівень креатиніну, білка та ГГТФ визначали відомими методами. Активність ниркової синтази оксиду азоту визначали за екскрецією нітратів і нітритів. Вміст останніх визначали за реакцією Гріса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку.

Нирки перфузували холодним 0,154М розчином калію хлориду та отримували субклітинні фракції. В постмітохондріальній фракції визначали активність ксантинооксидази (КФ 1.1.3.22) за утворенням сечової кислоти, NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) - за падінням поглинання NADPH при 340 нм, вміст малонового діальдегіду - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном. Ліпіди з гомогенату нирок екстрагували за методом Фольча. Вміст загального холестерину та тригліцеридів визначали відомими методами. Аліквоту деліпідованого гомогенату гідролізували в 6М соляній кислоті при 60 105 °С протягом 24 годин і визначали вміст оксипроліну.

В другому досліді (47 щурів) була оцінена здатність триметазидину протидіяти гепатотоксичному та міотоксичному ефектам симвастатину у тварин з пригніченою активністю ферментів цитохрому P4503A. Симвастатин щурам вводили перорально протягом 7 днів в дозі 150 мг/кг, яка розцінюється як гепатотоксична. Специфічний інгібітор ферментів цитохрому P4503A тролеандоміцин вводили інтраперитонеально в дозі 100 мг/кг за 2 години перед кожним введенням симвастатину, що забезпечує потужне гальмування цитохрому P4503A. Триметазидин вводили в дозі 10 мг/кг.

В сироватці крові щурів визначали активність аланінамінотрансферази (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (КФ 2.6.1.1) гама-глутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2), креатинфосфокінази (КФ 2.7.3.2), лужної фосфатази (КФ 3.1.3.1), гама-глутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2), лактатдегідрогенази (КФ 1.1.1.27) використовуючи стандартні методи і набори реактивів. Вміст жовчних кислот в сироватці крові визначали за реакцією Петенкофера в модифікації Карбача, яка дає можливість відрізнити триоксихоланові кислоти від диоксихоланових жовчних кислот. Рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, низької та дуже низької щільності в сироватці крові визначали уніфікованими методами.

Печінку перфузували холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували в гомогенізаторі тефлон-скло. Отриманий гомогенат використовували для виділення мікосомної фракції. Активність амідопірин-N-деметилази та еритроміцин-N-деметилази визначали за утворенням формальдегіду, кількість якого визначали з реактивом Наша. Ці активності відображають активність ферментів підроддини цитохрому P4503A. Білок в мікосомній фракції визначали біуретовим методом.

В результаті проведених дослідів встановлено, що введення щурам триметазидину посилює гіпохолестеролемічний та ренопротекторний ефекти, а також послаблює прояви гепатотоксичної та міотоксичної дії симвастатину.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування триметазидину як засобу для модуляції ефектів симвастатину.