

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036126**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.01

(21) Номер заявки
201600336

(22) Дата подачи заявки
2016.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

(31) **2015108665**(32) **2015.03.12**(33) **RU**(43) **2016.09.30**(96) **2016000009 (RU) 2016.02.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "ФАРМФИРМА
"СОТЕКС" (RU)**

(74) Представитель:
Балишина И.Н., Мулярова М.В. (RU)

(56) RU-C1-2394816
WO-A2-2014087231

(57) Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, а именно к способу лечения заболеваний головного мозга. Заявлен способ лечения и/или профилактики заболеваний головного мозга, в частности острых нарушений мозгового кровообращения и энцефалопатий различного генеза, включающий введение пациенту лекарственного средства, содержащего в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в разовой дозе 50-300 мг 1-4 раза в сутки общим курсом 1-8 недель. Заявленное изобретение позволяет расширить арсенал способов лечения заболеваний головного мозга, а также усилить эффективность лечения при одновременном снижении лекарственной нагрузки на пациента.

B1**036126****036126****B1**

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно к способам профилактики и лечения заболеваний головного мозга, и касается способов, включающих введение пациенту 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетиламинопентандиовой кислоты для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, последствий воздействия экстремальных факторов и профилактики вызываемых ими соматических заболеваний, а также касается способов профилактики и лечения указанных заболеваний с использованием указанного лекарственного средства.

Сосудистые заболевания мозга занимают второе место в структуре смертности от заболеваний системы кровообращения после ишемической болезни сердца, а инсульт в настоящее время становится основной социально-медицинской проблемой неврологии. Ежегодно в мире церебральный инсульт переносят около 6 млн человек, а в России более 450 тыс., т.е. каждые 1,5 мин у кого-то из россиян развивается это заболевание; в крупных городах России количество острых инсультов составляет от 100 до 120 в сутки (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001-2004).

Выделяют три основных вида инсульта: ишемический инсульт, внутримозговое и субарахноидальное кровоизлияние - геморрагический инсульт (Н.В. Верещагин и соавт., 2001). Внутримозговое и (не во всех классификациях) нетравматическое подбололочные кровоизлияния относятся к геморрагическому инсульту. По данным международных многоцентровых исследований соотношение ишемического и геморрагического инсультов составляет в среднем 4:1-5:1 (80-85% и 15-20%). С учётом времени регрессии неврологического дефицита также выделяют переходящие нарушения мозгового кровообращения (неврологический дефицит регрессирует в течение 24 ч в отличие от собственно инсульта) и малый инсульт (неврологический дефицит регрессирует в течение трёх недель после начала заболевания).

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Ишемический инсульт чаще всего развивается при сужении или закупорке артерий, питающих головной мозг. Не получая необходимые им кислород и питательные вещества клетки мозга погибают. Ишемический инсульт подразделяют на атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии (Гусев Е.И., Скворцова В.И. 2001).

Основным патогенетическим фактором геморрагического инсульта (кровоизлияния в мозг) являются артериальная гипертензия и гипертонические кризы, при которых возникают спазмы или параличи мозговых артерий и артериол. Обменные нарушения, возникающие в очаге ишемии, способствуют дезорганизации стенок сосудов, которые в этих условиях становятся проницаемыми для плазмы и эритроцитов. Так, возникает кровоизлияние путём диапедеза. В литературе термины "геморрагический инсульт" и "нетравматическое внутримозговое кровоизлияние" либо употребляются как синонимы, либо относят к геморрагическим инсультам наряду с внутримозговым также и нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние.

Развитие инсульта происходит по быстрым механизмам некротической смерти клеток. При остром нарушении мозгового кровообращения прежде всего возникает энергетический дефицит, в результате которого возникает избыточное высвобождение возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата, что приводит к "шоковому" внутриклеточному накоплению Ca^{2+} , который запускает конечные внутриклеточные механизмы каскада, в том числе свободнорадикальные процессы, приводящие к гибели клетки.

Патогенетическая терапия ишемического инсульта включает улучшение перфузии ткани мозга (ранняя реканализация сосуда и реперфузия) и нейропротективную терапию (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001; З.А. Суслина, М.А. Пирадов, 2008; З.А. Суслина и соавт., 2009).

Направление первичной нейропротекции связано с влиянием на глутаматную эксайтотоксичность и с прерыванием активации глутамат-кальциевого каскада - быстрых механизмов некротической смерти клеток, а вторичной нейропротекции - с блокадой провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможением прооксидантных ферментов, усилением трофического обеспечения, торможением апоптоза.

Консервативное лечение геморрагического инсульта имеет свои особенности и направлено прежде всего на ликвидацию отека мозга, снижение внутричерепного давления, нормализацию витальных и вегетативных функций, повышение коагуляционных свойств крови и уменьшение проницаемости сосудов.

В настоящее время в качестве средств профилактики и лечения острых и хронических нарушений мозгового кровообращения с успехом применяют препараты метаболической терапии (М.А. Верещагин и соавт., 2001; Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001-2004; З.А. Суслина, М.А. Пирадов, 2008; З.А. Суслина и соавт., 2009).

Важнейшим направлением патогенетической терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения является использование веществ с антиоксидантным действием, способных влиять на свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, усиливать антиоксидантную защиту.

Разрабатываются антиоксиданты, предотвращающие образование или взаимодействующие с активными метаболитами, снижающие интенсивность свободнорадикальных процессов и связывающие катализаторы этого процесса, препараты, взаимодействующие с гидроперекисями липидов и ингибирующие терминальные этапы ПОЛ, и препараты, усиливающие эндогенную антиоксидантную систему.

Антиоксиданты можно разделить на 3 большие группы:

1) первичные антиоксиданты, которые препятствуют образованию новых радикалов (большинство из них ферментные антиоксиданты);

2) вторичные антиоксиданты (скавенджеры, тушители), которые влияют на уже образовавшиеся радикалы и предотвращают их избыточное накопление;

3) ферменты и белки, которые обеспечивают взаимодействие антиоксидантной системы (АОС) преимущественно за счет каталитического дегидрирования (ферритин, трансферрин, церулоплазмин, альбумин).

Среди ферментных антиоксидантов первой группы за рубежом наиболее известными являются антиоксиданты на основе супероксиддисмутазы (СОД), выделяемой из растений, бактерий, органов животных: онтосеин (Tedes-Meiji Farma, Испания), оксодрол (Bio-Technology General, Израиль), пероксинорм (Grunenthal, Германия).

В России и за рубежом широко применяются жирорастворимые антиоксиданты, в частности витамин Е (α -токоферол), недостатком которого является наличие отсроченного эффекта (вещество встраивается в мембраны только через 24 ч после введения), а также его аналоги - азотокоферол, тролюкс С.

В лечебной практике используется дипептид (гистидин и β -аланин) карнозин, который является гидрофильным антиоксидантом, природным регулятором свободнорадикальных процессов в клетке и обладает способностью связывать протоны и ионы тяжелых металлов.

С антиоксидантным действием связано второе рождение для медицины α -липоевой кислоты (тиоктовая, липоновая кислота, витамин N). Наличие в ее структуре двух тиоловых групп обеспечивает способность связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо, предотвращая его участие в перекисном (пероксидном) окислении липидов (ПОЛ).

В число синтетических антиоксидантов входят ароматические фенолы и полифенолы (ионол, пробукол, дибунол), селеноорганические препараты, соединения, содержащие цинк и железо, аскорбиновая, изоаскорбиновая, галловая, тиопропионовая, ретиноевая цинк и железо, аскорбиновая, изоаскорбиновая, галловая, тиопропионовая, ретиноевая кислоты, производные индола, барбитуровой кислоты, фенотиазина и некоторые другие.

На различных стадиях разработки за рубежом находятся синтетические производные 21-аминостероида лазароиды (тирилазад месилат, U-74006F), фенил-*t*-бутилнитроны (PBN - ловушки свободных радикалов, образующие с ними стабильные нитрооксиды), ингибиторы NO-синтазы (нитроиндазол, амингуанидины), производные трансферрина и лактоферрина, обладающие способностью хелатировать ионы металлов переменной валентности.

В лечении инсультов антиоксидантная терапия используется как для первичной, так и для вторичной нейропротекции. В раннем периоде острой фокальной ишемии мозга используются "ловушки" свободных радикалов и препараты с сульфидными и тиоловыми группами, которые разрушают перекиси, например унитиол, антаксон, димеркапрол, дикаптол, дитиоглицерин, тиосульфат натрия, а также токоферолы и каротиноиды, связывающие катализаторы и инактивирующие синглетный кислород. Однако попытки применения унитиола и токоферола (витамин Е, в том числе в комбинированной форме - аевит) в комплексе интенсивной терапии ишемического инсульта показали незначительность "вклада" этих препаратов в общий результат лечения.

Эффективностью при инсульте обладает препарат эбселен - вещество с глутатионпероксидазоподобной активностью. Эбселен способен подавлять окислительный стресс и воспалительные реакции, ингибируя влияние на митохондриальное звено апоптоза, индукция которого связана с высвобождением цитохрома С.

Продолжаются экспериментальные и клинические испытания селективных блокаторов нейрональной NO-синтазы [7-нитроиндазол и 1-(2-флюорометилфенил)имидазол], которые достоверно уменьшали размер инфарктной зоны после фокальной и глобальной церебральной ишемии у животных.

Относительно селективная блокада iNO-синтазы амингуанидинами также оказала мощное нейропротективное действие в условиях экспериментального инсульта. Амингуанидины обладают защитными свойствами даже при задержке лечения на 24 ч, что представляет безусловный интерес в плане их возможного клинического применения в терапии ишемического инсульта.

Высокой эффективностью при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения обладают отечественные препараты из класса производных 3-гидроксипиридина - мексидол и эмоксипин. Эти препараты наиболее близки к заявляемому изобретению, т.к. сходны с ним по химической структуре и механизмам действия.

Эмоксипин (МНН метилэтилпиридинол) - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидрохлорид. Основными эффектами эмоксипина являются торможение перекисного окисления липидов и активация антиоксидантной системы, изменение активности мембранно-связанных ферментов и модификация метаболической, рецепторной и транспортной функций клеточных мембран (Инструкция по медицинскому применению препарата эмоксипин, госреестр лекарственных средств на официальном сайте Минздрава РФ, <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Ближайшим аналогом к заявляемому лекарственному средству является препарат мексидол (МНН

этилметилгидроксипиридина сукцинат; химическое название - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; известен также препарат под торговым названием нейрокс; нейрокс имеет то же активное вещество, что и мексидол), который зарегистрирован в РФ как лекарственное средство с такими показаниями к применению, как профилактика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатий различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, синдрома вегетативной дистонии, астенических состояний и некоторых других патологий (Инструкция по медицинскому применению препарата мексидол, госреестр лекарственных средств на официальном сайте Минздрава РФ, <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Согласно указанной Инструкции по применению препарата мексидол предлагаются следующие способы лечения, включающие определенные дозы и курсы введения препарата.

Для препарата в лекарственной форме раствора для инъекций.

При острых нарушениях мозгового кровообращения мексидол применяют в первые 10-14 дней в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза/сут., затем в/м по 200-250 мг 2-3 раза/сут. в течение 2 недель.

При черепно-мозговой травме и последствиях черепно-мозговых травм мексидол применяют в течение 10-15 дней в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза/сут.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации мексидол применяют в/в струйно или капельно в дозе 200-500 мг 1-2 раза/сут. в течение 14 дней, затем в/м по 100-250 мг/сут. в течение последующих 2 недель.

Для проведения курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии мексидол назначают в/м в дозе 200-250 мг 2 раза/сут. в течение 10-14 дней.

При легких когнитивных нарушениях у пациентов пожилого возраста и при тревожных расстройствах мексидол назначают в/м в дозе 100-300 мг/сут. в течение 14-30 дней.

Для препарата в лекарственной форме таблеток.

Препарат назначают внутрь по 125-250 мг 3 раза/сут. Начальная доза - 125-250 мг (1-2 таб.) 1-2 раза/сут. с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза 800 мг (6 таб.).

Длительность лечения 2-6 недель.

Мексидол является препаратом с мультитаргетным механизмом действия, основными компонентами которого являются антиоксидантные и мембранотропные эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки. Он является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии, поскольку влияет на различные звенья окислительного стресса: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает уровень NO, повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов. Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых по крайней мере на двух уровнях - нейрональном и сосудистом; он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное, антиалкогольное, кардиопротекторное, антиатерогенное, геропротекторное и др. действия. Этот препарат и различные проявления его фармакологической активности описаны в многочисленных публикациях, в том числе в следующих патентных документах: SU 1777878, SU 1761146, RU 2444359, RU 2357730, RU 2065299, RU 2428177, RU 2398583, RU 2326665, RU 2325157, RU 2252023 и др.

Однако в настоящее время установлено, что мексидол не всегда обладает необходимой фармакологической эффективностью, либо проявляет ее только при высоких дозировках (см., например, описание к патенту РФ № 2394816).

Поэтому разработка новых способов лечения острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатий различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза является актуальной задачей современной медицины и фармацевтики.

В задачу предлагаемого изобретения положено расширение арсенала способов лечения у человека заболеваний головного мозга, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, повышение фармакологической эффективности таких лекарственных средств, а также обеспечение возможности достижения при лечении указанных патологий необходимой клинической эффективности при меньших лекарственных нагрузках на организм пациента (в том числе за счет разработки оптимальных для человека доз и режимов введения заявляемого лекарственного средства).

Поставленная цель достигается тем, что предложен способ лечения и/или профилактики по крайней мере одной патологии, выбранной из следующего ряда: острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе инфаркт головного мозга, транзиторная ишемическая атака; хронические нарушения мозгового кровообращения различной этиологии, ранний и поздний восстановительные периоды после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта; энцефалопатия различного генеза, в том числе дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; последствия воздействия экстремальных факторов и профилактика

вызываемых ими соматических заболеваний; синдром вегетативной дистонии; тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях; купирование абстинентного синдрома при алкоголизме; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами, включающий введение пациенту лекарственного средства, содержащего в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в разовой дозе 50-300 мг.

Одним из аспектов является заявленный способ, в котором указанное лекарственное средство содержит активный ингредиент в лекарственной форме таблетки.

Также одним из аспектов является заявленный способ, в котором указанное лекарственное средство выполнено в лекарственной форме раствора для инъекций.

Поставленная цель также достигается тем, что предложен способ лечения и/или профилактики по крайней мере одной патологии, выбранной из следующего ряда: острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе инфаркт головного мозга, транзиторная ишемическая атака; хронические нарушения мозгового кровообращения различной этиологии, ранний и поздний восстановительные периоды после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта; энцефалопатия различного генеза, в том числе дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; последствия воздействия экстремальных факторов и профилактика вызываемых ими соматических заболеваний; синдром вегетативной дистонии; тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях; купирование абстинентного синдрома при алкоголизме; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами, включающий использование в качестве монотерапии или на фоне стандартной терапии лекарственного средства, содержащего в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в разовой дозе 50-300 мг, при этом указанное лекарственное средство вводят 1-4 раза в сутки общим курсом от 1 до 8 недель.

Одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что продолжительность общего курса лечения в случае использования лекарственного средства в форме таблетки составляет от 2 до 6 недель, при этом разовая доза составляет 50-200 мг, а суточная доза - две-три разовых дозы, в зависимости от вида патологии и индивидуальных особенностей пациента, с постепенным повышением дозы в первые 2-3 дня лечения и постепенным уменьшением дозы в последние 2-3 дня лечения.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что продолжительность общего курса лечения в случае использования лекарственного средства в форме раствора для инъекций составляет 10-30 дней, в зависимости от вида патологии, индивидуальных особенностей пациента, а также в зависимости от пути введения лекарственного средства, выбранного из внутривенного капельного, внутривенного струйного, внутримышечного, либо комбинированного с включением внутривенного и внутримышечного.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что патология представляет собой нарушение острого мозгового кровообращения, в том числе инфаркт головного мозга, транзиторную ишемическую атаку, для лечения которых на фоне стандартной терапии используют лекарственное средство в форме раствора для инъекций, при этом указанное средство вводят в первые 10-14 суток внутривенно капельно по 100-300 мг 1-3 раза в сутки, затем внутримышечно по 75-300 мг 2-3 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что патология представляет собой дисциркуляторную энцефалопатию в фазе декомпенсации, для лечения которой на фоне стандартной терапии используют лекарственное средство в форме раствора для инъекций, при этом указанное средство вводят в первые 12-18 суток внутривенно струйно по 100-200 мг 1-2 раза в сутки, а затем внутримышечно по 75-150 мг 1-2 раза в сутки в течение 2-3 недель.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что используют лекарственное средство в форме раствора для инъекций для профилактики декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии, при этом его используют на фоне стандартной терапии и вводят в течение 10-14 суток внутримышечно по 75-150 мг 2-3 раза в сутки.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что патология представляет собой легкие когнитивные нарушения атеросклеротического генеза, для лечения которых на фоне стандартной терапии используют лекарственное средство в форме раствора для инъекций, при этом указанное средство вводят в течение 14-30 суток внутримышечно по 100-200 мг в сутки.

Также одним из аспектов является указанный способ, отличающийся тем, что используют лекарственное средство в форме раствора для инъекций для профилактики соматических заболеваний, вызываемых воздействием экстремальных факторов, при этом указанное средство применяют на фоне стандартной терапии и вводят в течение 7-14 суток внутримышечно по 75-150 мг 2-3 раза в сутки.

Заявляемое лекарственное средство в виде 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты (известное также под химическим названием 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина-N-ацетил-L-глутаминат) было описано в патенте РФ № 2394816 (в этом патенте в отношении данного вещества используется также название ЭМОП-АГ; встречается также название эмопаг), где показана возможность применения этого вещества в качестве нейротропного средства с антиок-

сидантной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической, противоукачивающей активностью и способностью улучшать когнитивные функции.

Однако в указанном патенте описаны только результаты исследований ряда фармакологических эффектов на экспериментальных животных с использованием нескольких дозировок, причем в основном через внутрибрюшинный способ введения. Такие аспекты, как безопасность препарата для человека, установление доз, характеризующихся отсутствием токсичности для человека при одновременном высоком клиническом эффекте, оптимальные лекарственные формы, способы, режимы и курсы введения препарата для человека, возможность лечения конкретных нозологических форм у человека, не изучались.

Авторами заявляемого изобретения проведены широкие исследования по изучению токсичности (острой, хронической, аномальной, иммунотоксичности), алергизирующего действия лекарственного средства 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, фармакокинетики препарата, установлены эффективные и одновременно безопасные для человека дозы этого вещества, оптимальные лекарственные формы (раствор для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, в том числе таблетки, покрытые оболочкой), режимы и курсы введения препарата при лечении целого ряда заболеваний. Все эти исследования и положены в основу заявляемой группы изобретений.

Новый технический результат заключается в расширении арсенала лекарственных средств для лечения заболеваний головного мозга, повышении фармакологической активности и в снижении в среднем в 1,5-2 раза (точные цифры для определенных лекарственных форм в отношении определенных заболеваний приведены далее в заявке) лекарственной нагрузки на пациента.

Авторами данной заявки в ходе специальных экспериментов были установлены оптимальные лекарственные формы заявляемого лекарственного средства - таблетки (в том числе таблетки, покрытые оболочкой) и раствор инъекций, в первую очередь для внутримышечных и внутривенных инъекций.

Для получения заявляемого лекарственного средства в форме таблеток или в форме раствора для инъекций могут использоваться известные в фармацевтике вспомогательные вещества.

Были проведены специальные исследования по формированию состава вспомогательных веществ.

В частности, авторами заявляемого изобретения для получения раствора для инъекций использовались такие вспомогательные вещества, как натрия метабисульфит (0,015-1,25 мас.%), 1М раствор хлористоводородной кислоты или 1М раствор натрия гидроксида (до pH 3,8-4,2), вода (до 100%), при условии, что содержание активного вещества составляет 4,0-6,0 мас.%.

Для получения заявляемого лекарственного средства в форме таблеток авторами использовались такие вспомогательные вещества, как целлюлоза микрокристаллическая (35-40 мас.%), лактозы моногидрат (25-35 мас.%), кросповидон (4,5-5 мас.%), магния стеарат (1,8-2,0 мас.%), кремния диоксид коллоидный (0,4-0,5 мас.%), кишечнорастворимая оболочка с покрытиями "Опадрай II белый" и "Акрил - из белый"; при этом содержание активного вещества составляло 15-20 мас.%.

Исследование безопасности препарата (в частности, исследование токсичности) проводили с использованием как субстанции, так и специально изготовленных препаратов в лекарственных формах раствора для инъекций и таблеток (в том числе таблеток, покрытых оболочкой).

Проведенные экспериментальные исследования острой токсичности на аутбредных крысах и мышах заявляемого лекарственного средства в форме 5% раствора, а также в форме таблеток, покрытых оболочкой, позволили сделать следующие основные выводы:

препарат в форме 5% раствора был отнесен к IV классу малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner;

препарат в форме таблеток, покрытых оболочкой, был отнесен к IV классу малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner, и к V классу практически нетоксичных веществ по классификации Сидорова К.К.;

токсичность препарата сопоставима с литературными данными о токсичности его структурных аналогов (в частности, мексидола).

Проведенные экспериментальные исследования хронической токсичности заявляемого лекарственного средства в форме 5% раствора для инъекций на кроликах калифорнийских позволили сделать следующие выводы:

препарат оказал минимальное токсическое действие на организм подопытных животных (кролики) при внутримышечном применении в дозе 30 мг/кг и умеренное в дозе 100 мг/кг;

токсичность препарата сопоставима с литературными данными о токсичности его структурных аналогов;

выявленные токсические эффекты препарата носили обратимый характер;

препарат не оказал местно-раздражающего действия при внутримышечном введении.

Проведенные экспериментальные исследования хронической 60-дневной токсичности на кроликах заявляемого средства в форме таблеток позволили сделать следующие выводы:

препарат оказал слабое токсическое действие при введении в дозе 400 мг/кг (8ВТД) (исследования проводились на кроликах);

токсические эффекты заявляемого препарата, таблетки усиливаются при разрушении целостности лекарственной формы;

препарат не обладает местно-раздражающим действием на желудочно-кишечный тракт.

Проведенные экспериментальные исследования аномальной токсичности на аутбредных мышах заявленного лекарственного средства (5% раствор для инъекций) показали, что препарат не обладает аномальной токсичностью, т.е. не содержит нежелательных примесей.

При изучении иммунотоксичности заявленного лекарственного средства оценку неспецифического звена производили методом оценки фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов мыши, оценку клеточного иммунитета - методом реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), вызванной двукратным введением раствора ДНХБ в ДМСО, а выраженность гуморального иммунитета оценивали методом определения в сыворотке крови титра антител, вырабатываемых в ответ на однократное введение эритроцитов барана мышам.

В исследовании неспецифического иммунного ответа было показано, что заявляемое лекарственное средство в форме 5% раствора для инъекций и в форме таблеток в дозах 62,5 и 6,25 мг/кг (исследования проводились на мышах, дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) не влияет на развитие неспецифического иммунного ответа.

Было показано, что при длительном внутримышечном и внутрижелудочном введении в течение 30 дней препарат в инъекционной форме (5% раствор) и в форме таблеток (100 мг) в дозах 62,5 мг/кг и 6,25 мг/кг (исследования проводились на мышах, дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) не приводил к нарушению гуморального иммунного ответа и снижению выработки антител.

Постановка реакции гиперчувствительности замедленного типа также подтвердила, что препарат в дозах 62,5 и 6,25 мг/кг (исследования на мышах, дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) при длительном курсовом введении в двух лекарственных формах (5% раствор для инъекций и таблетки) не влияет на развитие клеточного иммунитета.

Таким образом, было установлено, что препарат (в двух лекарственных формах - раствор для инъекций и таблетки) не проявляет иммунотоксического действия по отношению к клеточному, гуморальному и неспецифическому звену иммунного ответа.

Аллергизирующие свойства оценивали с помощью стандартных тестов *in vivo*: кожный тест - активная кожная анафилаксия, конъюнктивальная проба и реакция гиперчувствительности "замедленного" типа на мышах. Тесты проводили на морских свинках обоих полов и на аутбредных мышах-самцах.

Сенсибилизацию животных проводили в двух дозах: для морских свинок 7 и 70 мг/кг, для мышей - 6,25 и 62,5 мг/кг (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного).

Применение препарата в несенсибилизированном и сенсибилизированном организме приводило к развитию местной аллергической реакции немедленного типа только в некоторых отдельных индивидуальных случаях.

В целом результаты проведенных исследований острой, хронической, аномальной токсичности, иммунотоксичности и аллергизирующего действия позволили сделать выводы о безопасности заявляемого лекарственного средства 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты и о возможности использования его в качестве лекарственного средства для лечения заболеваний у людей.

Установление оптимальных доз заявляемого лекарственного средства для человека первоначально проводили путем расчета. При этом использовались полученные в ходе экспериментальных исследований результаты воздействия различных дозировок у экспериментальных животных, и проводился пересчет с применением известных для подобных исследований специальных метаболических коэффициентов. В случае, когда препарат метаболизируется в печени (это наблюдалось при исследовании заявляемого средства), обычно применяются следующие метаболические коэффициенты: для мыши массой 20 г - 3,0, для морской свинки массой 300 г - 6,4, для человека массой 70 кг - 39.

При расчете предполагаемых дозировок для человека также принимались во внимание данные по специально проведенному исследованию фармакокинетики препарата. А также учитывались результаты исследований сравнительной эффективности мексидола и заявляемого лекарственного средства.

Первоначально предполагаемая высшая терапевтическая доза (ВТД) для лекарственного средства 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты в лекарственной форме таблетки была установлена как 800 мг/сутки на человека массой 70 кг или $800/70 \approx 11,4$ мг/кг веса, а максимальная суточная доза для инъекционной формы - 1200 мг/сутки на человека массой 70 кг или $800/70 \approx 17,1$ мг/кг веса.

По результатам всех проведенных исследований, включающих изучение безопасности препарата, особенностей его фармакокинетики, основных фармакологических эффектов, а также с учетом сравнительного анализа эффективных дозировок заявляемого препарата и его структурных аналогов (в первую очередь использовались данные в отношении такого структурного аналога, как мексидол или нейрокес, МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) были сформулированы предложения по конкретным дози-

ровкам и режимам введения, которые нашли отражение в формуле заявляемого изобретения.

Возможность применения лекарственного средства 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты для лечения таких заболеваний головного мозга, как инфаркт головного мозга (ишемический инсульт), энцефалопатия, когнитивные расстройства (и другие заболевания, перечисленные в формуле изобретения), первоначально изучались в экспериментах на животных.

Ишемию головного мозга у крыс воспроизводили по методике ишемического инсульта (далее ИИ), вызванного билатеральной перевязкой сонных артерий (глобальная ишемия мозга), рекомендованной в "Методических рекомендациях по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени" (Мирзоян Р.С. и соавт., 2012) и в "Методических рекомендациях по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия" (Воронина Т.А. и соавт., 2012).

Для моделирования ИИ у крыс под общей анестезией уретаном (600 мг/кг в/б) и хлоралгидратом (200 мг/кг в/б) производили разрез в области шеи и осуществляли выделение обеих общих сонных артерий с последующей одномоментной их перевязкой до места бифуркации. Ложнооперированным животным под общей анестезией проводился разрез в области шеи и выделение артерий без их перевязки.

Животные были разделены на 4 группы:

I группа - ложнооперированные животные (n=10);

II группа - контрольные животные с ИИ - введение 0,9% раствора NaCl (n=17);

III группа - крысы с ИИ, получавшие эмопаг (т.е. заявляемое средство) в дозе 30 мг/кг/сут. в течение 7 суток (n=10) (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного);

IV группа - крысы с ИИ, получавшие препарат сравнения мексидол/нейрокс (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозе 100 мг/кг/сут. в течение 7 суток (n=10) (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного).

В 1-е сутки эксперимента вещества вводили через 1 и 3 ч после операции по моделированию ИИ, а далее 1 раз в сутки в течение 6 суток в объеме 0,2 мл на 100 г массы крысы.

Летальность животных оценивали на 1, 5, 7 и 14 сутки после ИИ. Динамику развития неврологических нарушений, вызванных двусторонней перевязкой общих сонных артерий, и влияние на нее препаратов проводили в течение 14 суток после операции с регистрацией показателей на 1, 7 и 14 сутки.

Неврологический дефицит у животных определяли по шкале Stroke-index McGraw (табл. 1) (И.В. Ганнушкина, 1996). Отмечали количество крыс с легкой симптоматикой (вялость движений, слабость конечностей, тремор, односторонний и двусторонний полуптоз/птоз) и с тяжелыми проявлениями неврологических нарушений (манежные движения, парезы 1-4 конечностей, параличи нижних конечностей, боковое положение).

Таблица 1

Неврологические симптомы Stroke-index

Симптом
<i>Вялость, замедленность движений</i>
<i>Слабость конечностей</i>
<i>Тремор</i>
<i>Односторонний полуптоз</i>
<i>Двусторонний полуптоз</i>
<i>Односторонний птоз</i>
<i>Двусторонний птоз</i>
<i>Манежные движения</i>
<i>Парез 1–4 конечностей</i>
<i>Паралич 1–4 конечностей</i>
<i>Коматозное состояние</i>

В отдельной серии экспериментов у белых нелинейных крыс-самцов (массой 220-290 г) с экспери-

ментальной ишемией головного мозга (модель ишемического инсульта - одномоментная перевязка под общей анестезией хлоралгидратом/350 мг/кг внутримышечно/обеих общих сонных артерий) производили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Объем ишемии головного мозга определяли через 3 и 7 суток после моделирования ишемии морфометрическим анализом цифровых изображений, полученных методом МРТ.

МРТ-исследование мозга крыс проводилось в томографе для малых животных Bruker BioSpec 70/30 (Bruker, Германия) с программным обеспечением ParaVision 5.0.

Исследовались серии томографических срезов мозга крысы в аксиальной проекции, начиная от мозжечка и заканчивая обонятельными луковицами. Расстояние между плоскостями срезов составляло 1 мм, толщина срезов 0,5 мм.

Объем зоны ишемического повреждения оценивали путем измерения площади зон на томографических срезах, полученных в режиме T2-RARE. Измерение площади некроза на каждом срезе производили в программе ImageJ.

В контрольной группе крысы получали только 0,9% раствор NaCl. В подопытных группах животным вводили в/б эмопаг, т.е. заявляемое средство (субстанция, 30 мг/кг/сут.) и препарат сравнения мексидол (100 мг/кг/сут.) 1 раз в сутки в течение 7 суток; в первые сутки через 1, 3 и 6 ч после операции (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного).

Для расшифровки возможного механизма действия заявляемого лекарственного средства (субстанция) использовали переживающие поперечные срезы гиппокампа, сохраняющие нормально функционирующие внутренние системы связей, на которые в эксперименте можно локально воздействовать различным образом.

Эксперименты *in vitro* проводили на переживающих срезах гиппокампа белых нелинейных крыс-самцов массой 180-200 г (67 животных). Приготовление и инкубирование срезов производили с учетом рекомендаций В.Г. Мотина и соавт. (2000).

Крыс декапитировали под общей анестезией эфиром, после чего извлекали гиппокамп и готовили поперечные срезы толщиной 350-400 мкм, которые помещали в перфузионную камеру проточного типа. Перфузию осуществляли искусственной спинно-мозговой жидкостью (ИСМЖ) со скоростью 2 мл/мин при температуре $35 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Состав перфузионной среды (мМ): NaCl - 126, KCl - 3, NaH_2PO_4 - 1,25, MgSO_4 - 1,2, CaCl_2 - 2, NaHCO_3 - 26, глюкоза - 10 (И.Н. Крылова, 1998; В.Г. Мотин и соавт., 2000).

Предварительно раствор карбогенизировали (95% O_2 и 5% CO_2 ; pH 7,4). Период адаптации среза к ИСМЖ продолжался не менее 1 ч, после чего приступали к регистрации исходных показателей.

Суммарную электрическую активность регистрировали в пирамидном слое поля CA1 с помощью одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15M раствором NaCl. Орто- и антидромную электрическую стимуляцию осуществляли посредством платиновых биполярных электродов (прямоугольные импульсы длительностью 0,1 мс, амплитудой 3-8 В, одиночные или парные), которые помещали в области коллатералей Шаффера и альвеуса соответственно (В.Г. Мотин и соавт., 2000). Популяционные ответы регистрировали на анализаторе АТАС-350 (фирма "Nihon Kohden", Япония).

Для расшифровки механизма действия фармакологических веществ на нейронном уровне использовали стандартную микроэлектродную технику и метод микроионофореза/пневмомикроинъекции физиологически активных веществ к отдельным нейронам сенсомоторной коры большого мозга кролика.

Опыты проводили на 14 взрослых нелинейных кроликах-самцах массой 3,1-3,9 кг. Подготовительный этап проходил под общей анестезией гексеналом (в/в в дозе 40 мг/кг). Используя для местного обезболивания 2% раствор лидокаина, у животных рассекали мягкие ткани, в черепе просверливали трепанационные отверстия (выбор области трепанации определяли так, как указано ниже); затем края ран инфильтрировали раствором лидокаина. После этого кролика мягко фиксировали за лапы на экспериментальном столике. Функциональное состояние кроликов контролировали по ЭКГ и ЭЭГ (регистрировали на полиграфе RM-150 /Nihon Kohden, Япония/).

Электрокожное раздражение (ЭКР) наносили через иглы из нержавеющей стали, расположенные на наружной поверхности нижней трети голени на расстоянии 0,5 см друг от друга. Для электростимуляции использовали одиночные импульсы тока длительностью 1 мс от электростимулятора (Nihon Kohden, Япония). Монополярно регистрировали вызванные потенциалы сенсомоторной области коры большого мозга кроликов в ответ на ноцицептивное ЭКР контралатеральной задней конечности животного для определения фокуса максимальной активности седалищного нерва сенсомоторной коры.

Изучали нейроны, находящиеся в фокусе максимальной активности седалищного нерва сенсомоторной коры и отвечающие на ноцицептивное ЭКР возбуждением.

Внеклеточную регистрацию биоэлектрической активности отдельных корковых нейронов (регистрацию обычно начинали через 2,5-3 ч после введения гексенала и микроионофореза/пневмомикроинъекции веществ осуществляли с помощью стандартных многоканальных (обычно 7-канальных) микроэлектродов (Warner Instruments, США). Центральный канал микроэлектродов (регистрирующий) заполняли 3M раствором NaCl (его сопротивление, измеренное по постоянному току, составляло 5-15 МОм). Микроэлектроды крепились в микроманипуляторе, установленном на стереотаксиче-

ском аппарате.

Система регистрации и усиления биоэлектрической активности отдельных нейронов была общепринятой; при этом сигналы от регистрирующего канала электрода после усиления параллельно поступали на анализатор АТАС-350 (Nihon Kohden, Япония) и на аналого-цифровой преобразователь. В ходе опыта оценивали спонтанную и вызванную ЭКР активность нейронов. Анализ импульсной активности нервных клеток проводили с помощью аналитико-регистрирующего комплекса на базе ПЭВМ, снабженного пакетом оригинальных специализированных программ (В.А. Правдивцев и соавт., 1992).

Для микроионофоретических аппликаций веществ и/или их пневмомикроинъекции использовали электрофоретический/пневматический иньектор (Harvard/Medical Systems Neuro Phore System /BH-2/; Warner Instruments, США). Боковые каналы микроэлектрода заполняли свежеприготовленными растворами (растворителем служил 0,03М раствор NaCl) заявляемого лекарственного средства (0,5М, pH 5,0; ООО "Бийон"), мексидола (0,5М, pH 5,0; ООО "Бийон"), L-глутамата (0,5М, pH 8,5; "Serva", ФРГ) и NBQX (0,004М, pH 8,5; "Tocris", Великобритания). Заявляемое лекарственное средство и мексидол выводили током положительной полярности силой 10-60 нА и/или с помощью пневмомикроинъекции давлением 1-20 psi¹ (1 psi $\approx$ 6894,76 Па) (1 psi - фунт на кв. дюйм (англ. pound-force per square inch, lbf/in²) - внесистемная единица измерения давления, численно равна 6894,75729 Па). L-глутамат и NBQX выводили током отрицательной полярности силой 5-50 нА. Дозу подводимого к нейрону вещества варьировали, изменяя величину тока фореза и/или длительность инъекции. Задерживающие токи каналов (в отношении микроионофореза), предупреждавшие неконтролируемую диффузию веществ в ходе эксперимента, составляли 10-30 нА (10-20 нА - для эмопага и мексидола; 20-30 нА - для L-глутамата и NBQX). Для предотвращения токовых эффектов применялась общепринятая компенсационная техника.

Результаты исследования нейропротекторного действия заявляемого лекарственного средства в инъекционной лекарственной форме при ишемии головного мозга у крыс (модель ишемического инсульта).

Изучение динамики гибели животных после двусторонней перевязки общих сонных артерий показало, что в группе ложнооперированных крыс за 14 суток наблюдения не отмечалось ни одного случая гибели животных (табл. 2).

В контрольной группе крыс с ишемическим инсультом (ИИ) наблюдалась массивная гибель животных. Так, на 1 сутки после операции погибло 47% животных (8 из 17). К 7-м суткам гибель крыс с ИИ составила 76% (13 из 17), а к 14-м суткам - 88% (15 из 17) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние заявляемого лекарственного средства (30 мг/кг/сут., 7 сут.) и препарата сравнения нейрокса (100 мг/кг/сут., 7 сут.) на летальность крыс после двусторонней перевязки общих сонных артерий (модель ишемического инсульта)

Группа крыс	Летальность крыс после операции в абсолютных показателях (а.е.) и %							
	1-е сутки		5-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
	а.е.	%	а.е.	%	а.е.	%	а.е.	%
Ложнооперированные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Ишемический инсульт (ИИ, контроль)	8/17	47 ^{&}	10/17	59 ^{&}	13/17	76 ^{&}	15/17	88 ^{&}
ИИ + заявляемое лс (30 мг/кг/сут)	1/10	10 [*]	1/10	10 [*]	3/10	30 [*]	6/10	60
ИИ + Нейрокс (100 мг/кг/сут)	4/10	40	4/10	40	4/10	40	7/10	70

Примечание. [&] или ^{*} - $p \leq 0,05$ - значимость различий по сравнению с ложнооперированными животными и контролем соответственно (точный критерий Фишера); дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного.

Заявляемое лекарственное средство в дозе 30 мг/кг/сут. (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) на 1 сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий значимо ($p \leq 0,05$) снижал летальность животных до 10% (табл. 2). На 5 сутки оно также значимо ($p < 0,05$) уменьшало число погибших животных (до 10% в сравнении с

59% в контроле). Через 7 суток после ИИ при ежедневном введении заявляемое лекарственное средство также значительно уменьшало летальность с 76 до 30%. К 14 суткам после инсульта в группе крыс, получавших заявляемое лекарственное средство, количество погибших животных достигло 60% (6 из 10), что достоверно не отличалось от контрольных (88%) значений.

Препарат сравнения нейрокс (аналог мексидола, имеет то же самое активное вещество - МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозе 100 мг/кг/сут. не оказал достоверного влияния на летальность животных. Так, в период 1-7 суток после инсульта летальность в группе нейрокса составила 40% по сравнению с 47-76% в контроле (табл. 2). На 14 сутки погибло 70% крыс данной группы.

Итак, заявляемое лекарственное средство (30 мг/кг/сут. в течение 7 суток; дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного), в отличие от препарата сравнения нейрокса, способно значительно снижать летальность крыс с ишемическим инсультом в период с 1 по 7 сутки наблюдения.

Изучение динамики неврологических нарушений у ложнооперированных крыс через 24 ч после перевязки сонных артерий показало наличие у 2 животных легкой неврологической симптоматики, выражающейся в вялости и замедленности движений. На 7 сутки эти неврологические нарушения регистрировались у одной крысы. К 14 суткам наблюдения неврологические нарушения у ложнооперированных животных исчезли (табл. 3, 4).

При изучении динамики развития неврологического дефицита в контрольной группе крыс с ИИ (ишемическим инсультом) установлено, что у 33% выживших на 1 сутки после операции животных (3 из 9) регистрировались тяжелые и легкие неврологические нарушения. У остальных 67% крыс отмечались только легкие неврологические нарушения (табл. 3). Среди неврологических симптомов преобладали вялость, замедленность движений (у 100% крыс), слабость передних и задних конечностей (у 89%) и двусторонний птоз (у 55%). Также отмечались парезы передних конечностей (у 33%) и маневные движения (у 33%). К 7 суткам наблюдения регистрировалось нарастание неврологических нарушений, что приводило либо к гибели животных, либо к утяжелению неврологической симптоматики: так, 3 из 4 выживших крыс имели парезы, слабость конечностей и двусторонний птоз. К 14 суткам у 2 выживших животных наблюдались маневные движения и односторонний птоз (табл. 3).

Таблица 3

Влияние заявляемого лекарственного средства (30 мг/кг/сут., 7 сут.) и препарата сравнения нейрокса (100 мг/кг/сут., 7 сут.) на неврологический дефицит, возникающий у крыс на 1 сутки после двусторонней перевязки общих сонных артерий (модель ишемического инсульта)

Неврологический симптом	Ложнооперированные	Ишемический инсульт (ИИ, контроль)	ИИ + заявляемое лс (30 мг/кг/сут)	ИИ + нейрокс (100 мг/кг/сут)
Количество крыс с неврологическими нарушениями (%)				
Вялость, замедленность движений	20	100	56*	0*

Слабость конечностей («умеренный парез»)	0	89 ^{&}	22*	0*
Тремор, судороги	0	0	0	0
Односторонний полуптоз	0	0	22	0
Двусторонний полуптоз	0	33	0	33
Односторонний птоз	0	33	22	67
Двусторонний птоз	0	55 ^{&}	44	0*
Маневные движения	0	33	0	0
Парез 1–4 конечностей	0	33	22	0
Паралич 1–4 конечностей	0	0	0	0
Коматозное состояние	0	0	0	0

Примечание. [&] или * - $p < 0,05$ - значимость различий по сравнению с ложнооперированными животными и контролем соответственно (точный критерий Фишера); дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного.

Таблица 4

Влияние заявляемого лекарственного средства (30 мг/кг/сут., 7 сут.) и препарата сравнения нейрокса (100 мг/кг/сут., 7 сут.) на динамику развития неврологического дефицита у крыс, регистрируемого на 1, 7 и 14 сутки после ишемического инсульта

Группа животных	1-е сутки		7-е сутки		14-е сутки	
	Количество животных только с легкими нарушениями					
	а.е.	%	а.е.	%	а.е.	%
Ложнооперированные	2/10	20	1/10	10	0/10	0
Ишемический инсульт (ИИ, контроль)	6/9	67 ^{&}	1/4	25	0/2	0
ИИ + заявляемое лс (30 мг/кг/сут)	6/9	67	3/7	43	2/4	50
ИИ + Нейрокс (100 мг/кг/сут)	6/6	100	4/4	100	2/3	67
	Количество животных с тяжелыми и легкими нарушениями					
Ложнооперированные	0/10	0	0/10	0	0/10	0
Ишемический инсульт (ИИ, контроль)	3/9	33	3/4	75 ^{&}	2/2	100
ИИ + заявляемое лс (30 мг/кг/сут)	2/9	22	0/7	0	0/4	0
ИИ + Нейрокс (100 мг/кг/сут)	0/6	0	0/4	0	0/3	0

Примечание. $p \leq 0,05$ - значимость различий по сравнению с ложнооперированными животными (точный критерий Фишера); дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного.

Заявляемое лекарственное средство значительно предотвращало развитие тяжелых и легких неврологических нарушений, уменьшая количество крыс с парезами и манежными движениями до нулевых значений на 7 и 14 сутки наблюдения (табл. 3, 4). На 1 сутки после ИИ под влиянием заявляемого лекарственного средства отмечалось значимое ($p < 0,05$) уменьшение количества животных со слабостью конечностей до 22% (в контроле 89%) и уменьшение числа животных с вялостью и замедленностью движений до 56% (в контроле 100%). Заявляемое лекарственное также устраняло появление парезов и параличей конечностей, а также манежных движений на 7 и 14 сутки после воспроизведения ИИ. Легкие неврологические нарушения фиксировались в виде одно- и двусторонних полуптозов, вялости, замедленности движений и слабости конечностей (табл. 3, 4).

Препарат сравнения нейрокс (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) значимо ($p < 0,05$) уменьшал развитие как тяжелых, так и легких неврологических нарушений у животных. Однако дозировка этого препарата была в 3 раза выше, чем заявляемого лекарственного средства. На 1 сутки после операции не наблюдалось животных с парезами конечностей и манежными движениями, отсутствовали крысы со слабостью конечностей и вялостью/замедленностью движений (0 из 6). Среди легкой неврологической симптоматики регистрировались одно- (33%) и двусторонний полуптозы (67%) (табл. 3, 4). Нейрокс в дальнейшем предотвращал появление тяжелых неврологических нарушений на 7 и 14 сутки регистрации постинсультной динамики. Среди легких неврологических нарушений в эти сроки наблюдения отмечались двусторонние полуптозы, вялость и замедленность движений (табл. 3, 4).

Для МРТ-исследования головного мозга были выбраны животные с выраженным неврологическим дефицитом ($n=10$ в каждой группе).

Было показано, что в данной модели ишемии мозга кора, включая сенсомоторную область, является основной областью повреждения. Визуально анализируя полученные данные срезов мозга после воспроизведения ишемии, было обнаружено, что характер повреждения мозга у крыс имеет заметные индиви-

дуальные различия. Например, у одного животного из контрольной группы область повреждения охватила и стриатум. Кроме того, повреждения были в разных полушариях. Поэтому оценивали процентное отношение суммы площадей поражённой ткани к сумме общей площади коры контралатерального полушария мозга.

При исследовании головного мозга крыс через 3 суток после ишемии зона поражения определялась с помощью МРТ как повышение сигнала (гиперинтенсивность) на T2-взвешенных изображениях, которое свидетельствует о структурных изменениях в тканях.

Размер области повреждения, оцениваемый на изображениях, полученных методом МРТ, у крыс контрольной группы (n=10) через 3 суток после воспроизведения ишемии составил $55 \pm 3\%$ общего объема коры контралатерального полушария.

Заявляемое лекарственное средство (30 мг/кг/сут.; дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) через 3 суток после воспроизведения ишемии значительно ($p < 0,05$) уменьшало размер зоны некроза коры большого мозга до $12 \pm 3\%$ общего объема коры контралатерального полушария.

Мексидол или нейрокс (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) (100 мг/кг/сут.; дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) через 3 суток после воспроизведения ишемии также значительно ($p < 0,05$) уменьшал размер зоны некроза коры большого мозга до $15 \pm 2\%$ общего объема коры контралатерального полушария, однако в дозировке, которая в 3 раза превосходила дозировку заявляемого лекарственного средства.

Через 7 суток после воспроизведения ишемии размеры зоны некроза коры большого мозга крыс контрольной группы, а также групп животных, получавших заявляемое лекарственное средство и мексидол, достоверно не отличались от таковых через 3 суток.

Необходимо добавить, что полученные в МРТ-исследовании данные о размерах очагов полностью коррелировали с неврологическим дефицитом животных.

Результаты исследования противогипоксических свойств заявляемого лекарственного средства в таблетированной лекарственной форме при однократном интрагастральном введении.

Было установлено, что на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией заявленное лекарственное средство при интрагастральном (и/г) введении в дозах 30, 50 и 100 мг/кг (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) значительно ($p < 0,05$) увеличивал продолжительность жизни мышей на 12, 19 и 8% соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Влияние заявляемого лекарственного средства в таблетированной лекарственной форме и препарата сравнения нейрокса или мексидола (при интрагастральном введении) на продолжительность жизни мышей при острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (в гермокамере) ($M \pm m$)

Вещество (доза, мг/кг)	Число мышей	Продолжительность жизни, минуты
0,9% раствор NaCl (контроль)	10	$22,3 \pm 0,2$
Заявляемое лс (30)	10	$24,9 \pm 0,5^*$
Заявляемое лс (50)	10	$26,5 \pm 0,7^{* \#}$
Заявляемое лс (100)	10	$24,1 \pm 0,7^*$
Мексидол (30)	10	$21,8 \pm 1,1$
Мексидол (50)	10	$23,6 \pm 0,5$
Мексидол (100)	10	$24,5 \pm 0,3^*$

Примечание. * $p < 0,05$ - различия статистически значимы по сравнению с контролем;

[#] $p < 0,05$ - значимость различий заявляемого лс в дозе 50 мг/кг по сравнению с нейроксом в дозе 100 мг/кг (критерий Манна-Уитни); дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного.

Препарат сравнения нейрокс или мексидол (оба имеют МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) при и/г введении оказался эффективен лишь в дозе 100 мг/кг (дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного), значительно ($p < 0,05$) увеличивая продолжительность жизни мышей на 10% (табл. 5).

По выраженности противогипоксического действия заявляемое лс (50 мг/кг; дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) значительно ($p < 0,05$) превосходил мексидол (100 мг/кг) в 1,1 раза.

Таким образом, можно заключить, что заявляемое лс при однократном и/г введении в дозах 30-100 мг/кг обладает отчетливыми противогипоксическими свойствами, превосходя препарат сравнения мексидол.

Результаты электрофизиологического исследования механизма действия заявляемого лекарственного средства на переживающих срезах гиппокампа крыс.

Перфузия срезов ($n=12$) растворами, содержащими от 1 мкМ до 2 мМ заявляемого лекарственного средства, существенно не изменяла популяционные ответы (латентный период, амплитуда и их форма существенно не изменялись). Заявляемое лекарственное средство в концентрации 4 мМ ($n=7$) подавляло ортодромные популяционные ответы на $58 \pm 4\%$.

После отмывания вещества (до 1 ч) ортодромные популяционные ответы полностью восстанавливались.

Мексидол (в виде субстанции действующего вещества этилметилгидроксипиридина сукцината) в диапазоне концентраций от 1 мкМ до 2 мМ ($n=11$) существенно не изменял популяционные ответы. Мексидол в концентрации 4 мМ ($n=7$) подавлял ортодромные популяционные ответы на $43 \pm 3\%$ (фиг. 6). После отмывания мексидола (до 1 ч) ортодромные популяционные ответы полностью восстанавливались. Следовательно, заявляемое лекарственное средство оказывает более выраженное угнетающее действие, чем мексидол (в 1,3 раза, $p < 0,02$).

На фоне действия специфического неконкурентного антагониста NMDA-рецепторного комплекса МК-801 (добавление в перфузирующую жидкость в концентрации 50 мкМ до введения в среду заявляемого лекарственного средства / $n=7$ / или мексидола / $n=7$ / в концентрации 4 мМ) депрессирующий эффект веществ ослаблялся на $38 \pm 4\%$ и $73 \pm 6\%$ соответственно ($p < 0,05$). Следовательно, МК-801 более выражено (в 1,9 раза, $p < 0,001$) ослабляет угнетающее действие мексидола, чем заявляемого лекарственного средства.

Специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX в диапазоне концентраций от 5 до 10 мкМ ($n=6$) практически полностью подавлял ортодромные популяционные ответы, а в концентрации 1 мкМ ($n=6$) существенно их не изменял.

На фоне действия CNQX (в концентрации 1 мкМ) депрессирующий эффект заявляемого лекарственного средства (в концентрации 4 мМ) или практически полностью блокировался ($n=2$), или ослаблялся на $54 \pm 5\%$ / $n=6$ / ($p < 0,05$). Следовательно, CNQX более выражено, чем МК-801 (по крайней мере в 1,4 раза, $p < 0,05$), ослабляет угнетающее действие заявляемого лекарственного средства.

Итак, заявляемое лекарственное средство и мексидол в концентрации 4 мМ угнетают синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера - пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа нелинейных крыс-самцов. При этом заявляемое лекарственное средство более эффективно, чем мексидол. Специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 ослабляет угнетающее действие заявляемого лекарственного средства на $38 \pm 4\%$, а мексидола на $73 \pm 6\%$, т.е. в 1,9 раза менее выражено. Специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX или практически полностью блокирует депрессирующий эффект заявляемого лекарственного средства, или ослабляет его на $54 \pm 5\%$ (т.е. действует по крайней мере в 1,4 раза более выражено, чем МК-801).

Результаты электрофизиологического исследования нейронных механизмов действия заявляемого лекарственного средства.

Опыты проводили на 14 взрослых нелинейных кроликах-самцах массой 3,1-3,9 кг. Внеклеточную регистрацию биоэлектрической активности отдельных корковых нейронов и микроионофорез/пневмомикроинъекцию веществ осуществляли с помощью многоканальных стеклянных электродов, боковые каналы которых заполняли свежеприготовленными растворами эмопага (т.е. заявляемого средства), мексидола, L-глутамата и NBQX [специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов, широко используемый в микроионофоретических исследованиях].

У 14 бодрствующих необездвиженных кроликов-самцов было исследовано 58 нейронов сенсомоторной области коры большого мозга, обладающих спонтанной активностью и отчетливой реакцией (возбуждение) на ноцицептивное ЭКР. Большинство нервных клеток неокортекса также имело более обширные афферентные рецептивные поля - наблюдались изменения импульсной активности на такие дополнительные раздражения, как вспышки света и звук.

Заявляемый препарат при пневмомикроинъекции вызывал как тормозные (у 40% клеток), так и активационные (у 31% клеток) реакции у отдельных корковых нейронов. В отличие от заявляемого препарата мексидол (при пневмомикроинъекции) главным образом угнетал спонтанную активность нейронов (у 56% клеток), а возбуждающий эффект встречался только у 6 клеток (11%). Следовательно, заявляемый препарат и мексидол оказывают прямое влияние на большинство нейронов сенсомоторной коры большого мозга - к ним чувствительны 67-71% клеток; при этом тормозная реакция на подводимый мексидол встречается в 5,2 раза чаще ($p < 0,001$), чем возбуждающая.

Таблица 6

Влияние заявляемого препарата и мексидола (при пневмомикроинъекции) на спонтанную активность нейронов сенсомоторной коры большого мозга кроликов

Вещество	Всего нейронов	Эффект		
		Возбуждающий	Угнетающий	Отсутствует
Заявляемое лекарственное средство	58	18 (31)	23 (40)	17 (29)
Мексидол	55	6 (11)	31 (56)	18 (33)

Примечание. В скобках указаны %.

На фоне действия специфического блокатора глутаматных AMPA-рецепторов NBQX (микроионофорез до пневмомикроинъекции эмопага, т.е. заявляемого средства) возбуждающее влияние заявляемого лекарственного средства на спонтанную активность 14 нейронов неокортекса в 13 случаях (у 93% клеток) полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у указанных нейронов активационное действие заявляемого препарата на клетки реализуется через AMPA-рецепторы.

При исследовании действия мексидола (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) на фоне микроионофоретически подводимого NBQX были получены другие результаты - блокировалось возбуждение лишь у 2 из 6 нейронов, т.е. у 33% клеток, что статистически достоверно ($p < 0,05$) в 2,8 раза ниже по сравнению с аналогичным влиянием на эффект заявляемого лекарственного средства.

На фоне действия NBQX (микроионофорез до пневмомикроинъекции эмопага) угнетающее влияние заявляемого препарата на спонтанную активность 18 нейронов только в 3 случаях (у 17% клеток) полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Сходные данные были получены в отношении мексидола: угнетающее влияние препарата на фоне микроионофоретически подводимого NBQX предупреждалось блокатором лишь у 1 (10%) из 10 нейронов. Это свидетельствует о том, что только у незначительной части (10-17%) нейронов депрессирующее действие заявляемого препарата и мексидола на клетки реализуется через AMPA-рецепторы.

Результаты исследования влияния заявляемого лекарственного средства на ГАМК_A-рецепторы клеток мозга крыс *in vitro* и *ex vivo*.

Изучалось влияние заявленного лекарственного средства на связывание [³H]-SR95531 мембранами мозга крыс *in vitro* и *ex vivo*.

При проведении экспериментов в условиях *in vitro*, было установлено, что в интервале концентраций с 10^{-9} М по 10^{-3} М препараты (заявляемое лекарственное средство; нейрокс/мексидол) не конкурировали с [³H]-SR 95531 за места связывания на рецепторе, что свидетельствует об отсутствии у заявляемого препарата и у нейрокса структурного сродства к местам специфического связывания ГАМК_A-рецепторов.

Результаты при проведении экспериментов *ex vivo* представлены ниже в табл. 7.

Таблица 7

Влияние заявляемого лекарственного средства и препарата сравнения нейрокса на характеристики связывания [³H]-SR95531 с ГАМК_A-рецепторами гиппокампа крыс *ex vivo* после субхронического введения ($m \pm S.E.M.$)

Группа	B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ
0,9% раствора NaCl (контроль)	1874 $\pm$ 132	35,50 $\pm$ 4,32
Заявляемое лекарственное средство	2080 $\pm$ 174	39,72 $\pm$ 5,54
Нейрокс	2047 $\pm$ 187	37,43 $\pm$ 5,80

Результаты свидетельствуют о том, что системное субхроническое введение заявляемого препарата и препарата сравнения нейрокса (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) в дозах 30 и 100 мг/кг/сут. (исследование проведено на крысах, дозы рассчитывались с использованием соответствующих метаболических коэффициентов для данного вида животного) соответственно не вызывает сравнительных изменений в величинах K_d и B_{max} : в группе плацебо они соответствовали 35,50 $\pm$ 4,32 нМ и 1874 $\pm$ 132 фмоль/мг, в группе с нейроксом 37,43 $\pm$ 5,80 нМ и 2047 $\pm$ 187 фмоль/мг, а в группе с заявляемым препаратом 39,72 $\pm$ 5,54 нМ и 2080 $\pm$ 174 фмоль/мг.

Таким образом, можно прийти к заключению, что в реализации фармакологического действия, наблюдаемого после неоднократного (в течение 5 суток) системного введения заявляемого лекарственного средства и препарата сравнения нейрокс система ГАМК_A-рецепторов гиппокампа не вовлекается.

Подводя общий итог всем изложенным выше результатам экспериментальных исследований фармакологического действия заявляемого лекарственного средства на различных моделях, можно отметить, что заявляемое лекарственное средство влияет на основные механизмы развития таких заболеваний, как острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе инфаркт головного мозга, транзиторная ишемическая атака; хронические нарушения мозгового кровообращения различной этиологии, ранний и поздний восстановительные периоды после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта; энцефалопатия различного генеза, в том числе дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; последствия воздействия экстремальных факторов и вызываемых ими соматических заболеваний; синдром вегетативной дистонии; тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях; абстинентный синдром при алкоголизме; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами.

Заявляемое лекарственное средство - 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, в том числе в лекарственных формах таблеток и раствора для инъекций, оказывает выраженное противогипоксическое действие, превосходя по активности и эффективности препарат сравнения нейрокс или мексидол (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат), а также обладают нейропротекторной активностью на модели ишемического инсульта, не уступая по этому показателю препарату сравнения мексидолу/нейроксу, примененному в значительно большей (в 3,3 раза) дозе. Указанные эффекты характерны в отношении субстанции, а также препарата в таких лекарственных формах, как раствор для инъекций и таблетки.

Заявляемое лекарственное средство угнетает синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера - пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа нелинейных крыс-самцов. При этом заявляемое средство более эффективно, чем мексидол. Специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 ослабляет угнетающее действие заявляемого препарата в 1,9 раза менее выражено, чем мексидола. Специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX или практически полностью блокирует депрессирующий эффект заявляемого лекарственного средства или существенно его ослабляет.

Кроме того, заявляемое лекарственное средство и мексидол оказывают прямое влияние на большинство (67-71%) нейронов сенсомоторной коры большого мозга; при этом тормозная реакция на мексидол встречается в 5,2 раза чаще, чем активационная. Возбуждающее действие заявляемого лекарственного средства на нейроны реализуется преимущественно через AMPA-рецепторы, а мексидола - лишь на 1/3. Напротив, угнетающее влияние заявляемого лекарственного средства и мексидола только у незначительной части (10-17%) нейронов обусловлено механизмами, связанными с вовлечением AMPA-рецепторов.

Также получены данные, свидетельствующие об отсутствии у заявляемого лекарственного средства (как и у препарата сравнения нейрокса или мексидола (МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат)) структурного сходства к местам специфического связывания ГАМК_A-рецепторов гиппокампа крыс. Установлено, что в фармакологические эффекты, наблюдаемые после неоднократного системного введения заявляемого лекарственного средства и нейрокса у крыс система ГАМК_A-рецепторов гиппокампа не вовлекается.

Все это, как уже было сказано, свидетельствует об эффективности заявляемого лекарственного средства - 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты - в отношении основных патогенетических механизмов ряда заболеваний, в том числе таких, как инфаркт головного мозга (ишемический инсульт), энцефалопатия (дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная), легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза.

По результатам всех проведенных исследований, включающих изучение безопасности препарата (исследование острой, хронической, аномальной токсичности, иммуотоксичности, аллергизирующего действия; установление безопасных для человека доз), особенностей его фармакокинетики, основных фармакологических эффектов дозировок для экспериментальных животных и их пересчета в отношении человека (с использованием общепринятых метаболических коэффициентов для соответствующего биологического вида), а также с учетом сравнительного анализа эффективных дозировок заявляемого препарата и его структурных аналогов (в первую очередь таких аналогов, как мексидол или нейрокс, оба имеют МНН этилметилгидроксипиридина сукцинат) были сформулированы предложения по конкретным дозировкам и режимам введения заявляемого лекарственного средства в отношении лечения ишемического инсульта, энцефалопатии и легких когнитивных расстройств и некоторых других заболеваний. Эти предложения были положены в основу описанных заявляемых способов лечения.

Это следующие дозы и курсы лечения.

Для лекарственной формы раствора для внутривенного (в/в) и внутримышечного введения (в/м):

при остром нарушении мозгового кровообращения заявляемое лекарственное средство следует применять в первые 10-14 суток в/в капельно по 100-300 мг 1-3 раза в сутки, затем в/м по 75-300 мг 2-3

раза в сутки в течение 2-3 недель.

При дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации заявляемое лекарственное средство следует назначать в/в струйно или капельно в дозе 100-200 мг 1-2 раза в сутки на протяжении 12-18 суток, затем в/м по 75-150 мг 1-2 раза в сутки на протяжении последующих 2-3 недель.

Для профилактики декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии заявляемый препарат следует вводить в/м в дозе 75-150 мг 2-3 раза в сутки на протяжении 10-14 суток.

При легких когнитивных нарушениях атеросклеротического генеза препарат следует вводить в/м в суточной дозе 100-200 мг на протяжении 14-30 суток.

При воздействии экстремальных факторов, а также для профилактики развития вызываемых ими соматических заболеваний препарат следует вводить в/м в дозе 75-150 мг 2-3 раза в сутки на протяжении 7-14 суток.

Для лекарственной формы таблетки:

внутрь, по 50-200 мг 1-3 раза в сутки. Начальная доза 75-150 мг 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта.

Длительность лечения 2-6 недель. Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2-3 суток.

Таким образом, заявляемое лекарственное средство 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты позволяет расширить арсенал средств для лечения заболеваний головного мозга, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза, легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза, при этом обеспечивается возможность достижения при лечении указанных патологий необходимой клинической эффективности при значительно меньших лекарственных нагрузках на организм пациента (например, в сравнении с препаратом мексидол лекарственная нагрузка у человека уменьшается в 1,5-3 раза) при одновременном отсутствии токсического и алергизирующего действия на человека заявляемого препарата (в заявляемых дозировках). Впервые в отношении такого вещества, как 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соли (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, разработаны дозы и курсы введения, эффективные и безопасные при использовании у человека.

Список использованной литературы.

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта//Consilium Medicum. 2001. Т. 3, № 5. С. 221-225.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия//Психофармакол. и биол. наркология. 2001. № 1. С. 2-12.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ//Там же. С. 308-320.
4. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия//Фарматека. 2009, Т. 180, № 6. С. 1-4.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция.//Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож. к журн.). 2002. № 6. С. 3-18.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия острой церебральной ишемии и нейропротективная терапия//Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты/Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. М.; Воронеж: Изд-во "Истоки", 2004. С. 420-438.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств/под редакцией Л.Д. Лукьяновой. М., 1990. 18 с.
9. Мотин В.Г., Калашникова Н.В., Резник Е.В. и др. Ноотроп мексидол блокирует NMDA подтип глутаматных рецепторов/каналов//Тез. докл. XI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 2004. С. 261.
10. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте//Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100, № 10. С. 34-38.
11. Суслина З.А., Пирадов М.А. (ред.). Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медпресс-информ, 2008. 288 с.
12. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. 2 изд. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2009. 224 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или профилактики по крайней мере одной патологии, выбранной из следующего ряда: острые нарушения мозгового кровообращения, в том числе инфаркт головного мозга, транзиторная ишемическая атака; хронические нарушения мозгового кровообращения различной этиологии,

ранний и поздний восстановительные периоды после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта; энцефалопатия различного генеза, в том числе дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, смешанная; легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза, включающий использование в качестве монотерапии или на фоне стандартной терапии лекарственного средства, содержащего в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, при этом указанное лекарственное средство вводят в дозе 50-300 мг 1-4 раза в сутки общим курсом от 1 до 8 недель.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, вводят в виде таблетки в разовой дозе 50-200 мг.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента 6-метил-2-этилпиридин-3-ол соль (2S)-2-ацетаминопентандиовой кислоты, вводят в виде раствора для внутривенного или внутримышечного введения в разовой дозе 75-300 мг.

4. Способ по пп.1, 2, отличающийся тем, что продолжительность общего курса лечения в случае использования лекарственного средства в форме таблетки составляет от 2 до 6 недель, при этом разовая доза составляет 50-200 мг, а суточная доза - две-три разовых дозы, в зависимости от вида патологии и индивидуальных особенностей пациента, с постепенным повышением дозы в первые 2-3 дня лечения и постепенным уменьшением дозы в последние 2-3 дня лечения.

5. Способ по пп.1, 3, отличающийся тем, что продолжительность общего курса лечения в случае использования лекарственного средства в форме раствора для внутривенного или внутримышечного введения составляет 10-30 дней, в зависимости от вида патологии, индивидуальных особенностей пациента, а также в зависимости от пути введения лекарственного средства, выбранного из внутривенного капельного, внутривенного струйного, внутримышечного либо комбинированного с включением внутривенного и внутримышечного.

