



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13362 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ, ВИКЛИКАНИХ ВВЕДЕННЯМ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП

1

(21) u200510975
(22) 21.11.2005
(24) 15.03.2006
(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.
(72) Клименко Олена Володимирівна, Чекман Іван Сергійович
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ.О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

2

(57) Спосіб профілактики ускладнень, викликаних введенням препаратів різних груп, що включає введення доксорубіцину, натрію фториду та натрію нітропрусиду, який **відрізняється** тим, що додатково як протекторний препарат призначають АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг або 100мг/кг внутрішньочеревно за 60 хвилин до введення доксорубіцину, натрію фториду та натрію нітропрусиду.

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, точніше токсикології та кардіології, і призначена для профілактики ускладнень викликаних введенням доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусиду.

Доксорубіцин вважають одним з найбільш активних і широко застосованих антрациклінових антибіотиків першого покоління. Пригнічуючи синтез і утворення нуклеїнових кислот, переважно ДНК або РНК, та блокуючи поділ клітин в S і G2-фазах мітотичного циклу, антрациклінові антибіотики реалізують свій кардіотоксичний ефект. В терапевтичних дозах ці препарати спричиняють деструктивно-дистрофічні зміни в міокарді тварин: набряк окремих м'язових волокон, дегенерацію міофібрил, гомогенізацію, вакуолізацію і резорбцію саркоплазми, порушення структури ядер [1]. Вищезазначені зміни призводять до дисфункції міокарда і розвитку серцевої недостатності (СН).

Певну кардіотоксичну дію мають також препарати, які вміщують фтор, що широко застосовують в стоматологічній практиці, - фторвміщуючі цитостатики, глюкокортикоїди, натрію фторид [2].

Токсичний вплив сполук фтору супроводжується суттєвими змінами метаболічних процесів в міокарді. Це стосується енергозабезпечення перекисного окислення ліпідів, білкового і нуклеїнового обміну в серцевому м'язі. Вважають, що натрію

фторид викликає переважно блокаду гліколізу, менше - окислювального фосфорилування [3], встановлено, що через 1 годину після створення натрію фторидом гострої фтористої інтоксикації в міокарді спостерігаються зміни енергетичного метаболізму, які поглиблюються через 6 годин.

Натрію нітропрусид є антигіпертензивним засобом з периферичною вазодилатацією, що обумовлена розширенням артерій та частково вен, який призначають при гіпертонічному кризі. Ефект головним чином пов'язаний з міотропною спазмолітичною дією нітрозогрупи, з'єднаною через групи СН з атомом заліза. Показання до застосування даного препарату: гостра та хронічна серцева недостатність, особливо в випадках резистентності до звичайних терапевтичних дій. Але побічний ефект, що викликається при передозуванні - метгемоглобінемія та розвиток гістотоксичної гіпоксії, сприяє подальшому дослідженню препарату, який би зміг максимально знизити виникнення даного побічного ефекту. Гіпоксія порушує енергетичний обмін і стимулює вільнорадикальне окислення, а активація вільнорадикальних процесів сприяє пошкодженню мембран мітохондрій і лізосом, і тим самим збільшує енергодефіцит, що, у кінцевому рахунку, може викликати незворотні ушкодження і загибель клітин.

(19) UA (11) 13362 (13) U

Таблиця 1

Схема механізмів порушення функції мітохондрій кардіоміоцитів під дією антрациклінів



Дослідження показали, що фармакологічна активність АТФ реалізується тільки при наявності іонів Mg^{2+} [4, 5]. Були синтезовані координаційні сполуки АТФ з Mg^{2+} [6]. Теоретичні передумови, послужили базою для розробки нового кардіотропного препарату АТФ-ЛОНГ (АТФ-LONG), який на відміну від натрієвої солі АТФ, у хімічному складі містить бідентантну координаційну сполуку АТФ - Mg^{+} гістидин- K^{+} . Можлива реалізація кардіопротекторного впливу АТФ-ЛОНГ стала підставою для вивчення захисної дії препарату при токсичному впливу препаратів різних груп: доксорубіцину, натрію фториду та натрію нітропрусида.

Задача яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає в підвищенні профілактики ушкоджень, що виникають при введенні доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусида.

Технічний результат, що заявляється, буде полягати в зниженні частоти доксорубіцинових кардіоміопатій, інтоксикацій викликаних введенням натрію фториду, натрію нітропрусида.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб профілактики ускладнень, викликаних введенням доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусида, включає додаткове призначення протекторного препарату, згідно моделі, в якості протекторного препарату призначають АТФ-ЛОНГ в дозах 50мг/кг або 100мг/кг.

Запропонований спосіб профілактики ушкоджень, що виникають при введенні доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусида здійснюється наступним чином. За 60 хвилин до введення препарату (доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусида) необхідно ввести АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг або 100мг/кг. Препарат володіє антиішемічною, мембраностабілізуючою дією, антиаритмічним ефектом. Нормалізує енергетичний обмін, активність іон-транспортних систем мембран клітини, показники ліпідного складу мембран, активність мембранозв'язаних ферментів, а також поліпшує антиоксидантну систему захисту міокарда. В умовах коронарної недостатності й ішемії АТФ-ЛОНГ має енергозберігаючу дію за рахунок пригнічення активності ферменту 5'-нуклеотидази, відповідального за швидкість гідролізу енергетичних субстратів, запобігає структурно-функціональним пошкодженням плазматичних мембран кардіоміоцитів, забезпечує стійкість кількісного і якісного складу ліпідів мембран, пригнічуючи активність мембранозв'язаних фосфоліпаз. Таким чином, основними механізмами дії АТФ-ЛОНГ на міокард є: стабілізація мембран, поліпшення метаболічних і енергетичних процесів у міокарді, пригнічення перекисного окислювання ліпідів, нормалізація іонного й електролітного гомеостазу міокарда. В вітчизняній та зарубіжній літературі відсутні дані про властивість АТФ-ЛОНГ попереджувати побічний вплив доксорубіцину, натрію фториду, натрію нітропрусида на організм. При виборі дози АТФ-ЛОНГ керувались даними літератури [6], рекомендаціями по застосуванню та власними дослідженнями.

Експериментальне вивчення проводили у відповідності з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України 2002 року "Доклінічне вивчення лікарських засобів", Київ 2002р. [7]

При проведенні серії дослідів на мишах було встановлено, що при попередньому внутрішньобрюшинному введенні АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг DL_{50} доксорубіцину збільшилось в 1,2 рази; DL_{50} натрію фториду - у 1,3 рази; DL_{50} натрію нітропрусида - в 0,3 рази. При попередньому внутрішньобрюшинному введенні АТФ-ЛОНГ в дозі 100мг/кг - DL_{50} доксорубіцину збільшилось в 2,5 рази; DL_{50} натрію фториду - збільшилось у 2,2 рази; DL_{50} натрію нітропрусида - збільшилось в 2,2 рази.

Таблиця 2

Гостра токсичність доксорубіцину, натрію нітропрусида і натрію фториду в експериментах на мишах та при попередньому введенні АТФ-ЛОНГ

Препарат	DL_{50} , МГ/КГ
1	2
ДОКСОРУБІЦИН	12,9 (6,5÷19,3)
АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг	17,8 (9,0÷28,0)
АТФ-ЛОНГ в дозі 100мг/кг	25,8 (10,0÷47,2)
НАТРІЮ ФТОРИД	51,5 (29,7÷73,3)
АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг	65 (34,8÷95,2)

Продовження таблиці 2

1	2
АТФ-ЛОНГ в дозі 100мг/кг	112,0 (65,0÷162,4)
НАТРИЮ НІТРОПРУСИД	20,5 (18,0÷24,0)
АТФ-ЛОНГ в дозі 50мг/кг	25,8 (21,0÷32,0)
АТФ-ЛОНГ в дозі 100мг/кг	43,0 (29,0÷64,0)

Ці дані свідчать про більшу терапевтичну ефективність комбінації доксорубіцин + АТФ-ЛОНГ; натрію фторид + АТФ-ЛОНГ; натрію нітропрусид + АТФ-ЛОНГ при проведенні терапії та для зменшення побічних ефектів.

Література:

1. Валверє В.Ю., Шхвацабая Л.В., Нью-Тяу-де Г.Б. Сравнительная оценка кардиотоксического действия противоопухолевых антибиотиков адриамицина и фарморубицина // Кардиология - 1989. - Т.29. - №9. - С.64-66.

2. Ряпушко Н.Н. Свободно-радикальные механизмы кардиогемодинамических нарушений у лиц, контактирующих с фторидами // Совр. пробл. токсикол. - 2001. - №4. - С.22-27.

3. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Фармакологічні властивості суфану - нового неглікозидного кардіотоніка // Ліки - 1997. - №6. - С.17-22.

4. Тринус Ф.П. Фармакология пуринергических систем // Вести. АМН СССР. - 1982. - №5. - С.69-72.

5. Чекман И.С. Биохимическая фармакология. К.: 1991. - 199с.

6. Кутняк В.П. Влияние координационных соединений магния, аминокислот, макрофосфатов на течение хронической экспериментальной недостаточности // Новые технологии получения и применения биологически активных веществ (Тезисы докладов). - Симферополь: Изд-во. КНЦ. - 2002. - С.160.

7. Методичні рекомендації Державного фармакологічного центру МОЗ України 2002 року "Доклінічне вивчення лікарських засобів", Київ 2002. - 568с.