

Винахід відноситься до медицини, а саме до анестезіології і реаніматології, і може бути використаний в лікувальних установах.

Важкі травми та масивні кровотечі часто приводять до розвитку гострої поліорганної недостатності, смертність при якій досягає 86% [1].

В розвитку синдрому гострого поліорганної недостатності головну роль грає гіпоксія. В основі патологічної дії гіпоксії лежить активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що приводить до пошкодження клітинних мембран, порушення структури і функції життєво-важливих систем і органів. Від протяжності періоду гіпоксії та ступеня її вираження, а також від стану антиоксидантної системи залежить наслідок патологічного процесу.

Антиоксидантний захист організму забезпечується за допомогою спеціальних ферментів-антиоксидантів (супероксиддисмутаза, церулоплазмін та ін.) та допоміжних механізмів (вітаміни-антиоксиданти, амінокислоти та ін.).

В даний час в клінічній практиці використовується спосіб лікування хворих з гіпоксією, оснований на застосуванні комплексу речовин, які володіють допоміжною антиоксидантною дією (2 - 4). Застосування в ранній період після важкої травми і масивної кровотечі у хворих з високим ризиком розвитку поліорганної недостатності стандартного антиоксидантного комплексу (α -токоферол, цитохром С, актавегін, глутамінова кислота, нефралин, есенціале, вітамін С [5] часто виявляється малоефективним, т.я. при цьому не підтримує головний (ферментативний) механізм антиоксидантного захисту.

Метою винаходу являється зміцнення антиоксидантної системи організму при лікуванні хворих з високим ризиком розвитку синдрому поліорганної недостатності. Ця мета досягається завдяки введенню в схему лікування лікарського препарату "Церулоплазмін".

Розроблений ІЕПОР НАН України та КПВБП "Біофарма" новий лікарський препарат "Церулоплазмін" не має аналогів в СНД та за рубежом (рег. №90/411/1). "Церулоплазмін ліофілізований людський" дозволений Фармкомітетом МОЗ СРСР для клінічного застосування в комплексній терапії онкологічних хворих та при септичних станах (Постанова Фармкомітету від 21 червня 1989р., №7).

"Церулоплазмін" випускається КПВБП "Біофарма" по оригінальній запатентованій технології [6]. Церулоплазмін (КФ 1.16.3.1) - багатофункціональний білок плазми крові [7], синтезується в печінці. Він являється сильним позаклітинним антиоксидантом, ферментом, механізм дії якого відрізняється від природних і синтетичних антиоксидантів, що використовуються в клініках в даний час. Його антиоксидантні властивості ґрунтуються на здатності гальмувати індуковане Fe^{2+} перекисне окислення ліпідів [8], пригнічувати перекисне окислення, індуковане Cu [9] і діяти як перехватник супероксидних радикалів [10]. Завдяки церулоплазміну обмежується активність шкідливих метаболітів кисню (H_2O_2) та зменшується утворення гідроксильних радикалів [12]. Крім того, Церулоплазмін переносить Cu^{+2} і являється донором Cu^{+2} для всіх мідемічних тканинних дихальних ферментів, що дуже важливо в умовах гіпоксії. Встановлено, що активність церулоплазміну являється важливим показником стану антиоксидантної системи і безпосередньо зв'язана з глибиною і протяжністю гіпоксії. Різне зниження активності церулоплазміну в ранньому постреанімаційному періоді - достовірна ознака розвитку поліорганної недостатності [1].

Із цього виходить, що таким хворим необхідно вводити "Церулоплазмін" для зменшення дефіциту антиоксидантного потенціалу та попередження розвитку поліорганічного недостатку.

Спосіб лікування, що заявляється, заключається в наступному: хворим з високим ризиком розвитку гострого поліорганної недостатності поряд з стандартним антиоксидантним комплексом / α -токоферол 10% - 2мл, Вітамін С 5% - 10мл, цитохром С - 160 - 200мг/добу, глутамінова кислота 2% - 200мл, есенціале 5мл, нефрамин - 500мл, актавегін 2мг/добу вводять препарат "Церулоплазмін" в вену в дозі 500 - 1000мг на добу на протязі 3 - 5 днів.

Дослідження способу проводили на базі інституту загальної реаніматології АМН Росії. Група хворих складалася з 98 чоловік віком 18 - 72 роки. Загальним для всіх хворих була дія вкрай важких форм гіпоксичної агресії - травматичний або геморгічний шок 3 - 4 ступеня.

Активність церулоплазміну в сироватці крові визначали методом [11], вміст кінцевого продукту ПОЛ - малонового альдегіду - методом [12].

Рекомендовані дози "Церулоплазміну" (500 - 1000мг/добу), що застосовувалися з перших годин розвитку поліорганної недостатності, забезпечують значне підвищення його вмісту та активності в сироватці крові, що супроводжується достовірним зниженням рівня малонового діальдегіду (МДА) та помітним клінічним ефектом.

У всіх хворих, що перенесли важку гіпоксичну агресію, в гострому періоді - тобто в перші 12 годин, активність церулоплазміну в крові різко знижена до 15 - 20% від нормального рівня (2 - 3,5мкмоль/л/с). У людей, що вижили з неускладненим протіканням раннього постреанімаційного періоду, активність церулоплазміну в період спостереження мала тенденцію до поступового підвищення, але навіть перед переводом із відділу реанімації на 30% була нижчою від нормального рівня. У людей, що в подальшому померли, була різко знижена активність церулоплазміну, а перед самим летальним кінцем ще більше знижувалась (до 3 - 5% від нормального рівня). Необхідно відмітити, що не дивлячись на проведення масивного комплексу реанімаційних заходів і інтенсивної терапії; у цих хворих одночасно реєструвалися явища гострої дихальної недостатності, постгіпоксичної енцефалопатії - аж до коматозного стану, практично у всіх були явища гострої печінково-ниркової недостатності.

Таким чином, у хворих контрольної групи, що мали різке зниження активності церулоплазміну в гострому періоді, ранній постреанімаційний період протікав з явищами синдрому поліорганної недостатності.

Застосування "Церулоплазміну" у хворих з високим ризиком розвитку поліорганної недостатності ми розпочали з доз, рекомендованих для онкологічних хворих (200 - 300мг/добу).

Приклад 1. Хвора В., була прийнята у відділення реанімації. Діагноз: Кримінальний аборт, маточна кровотеча. При прийнятті - стан важкий. АТ 80/40мм рт.ст., пульс - 120уд/хв. Анемія (гемоглобін 89г/л), гіпоксія (PaO_2 - 56мм рт.ст.), гостра дихальна недостатність. Активність церулоплазміну (ЦП) в сироватці крові знижена до 0,5мкмоль/л/с.

Поряд і одночасно з проведенням інтенсивної терапії, включаючи застосування стандартного

антиоксидантного комплексу / α -токоферол - 2мг/добу, актовегін 2мг/добу, цитохром С - 160мг/добу, вітамін С 500мг/добу, есенціале - 5мл, глутамінова кислота 2% - 200мл/добу хворий вводили внутрішньовенно крапельно "Церулоплазмін" в дозі 200мг/добу на протязі 5дб. Активність церулоплазміну в сироватці крові хворої наростала поступово і складала на 2 - гу добу - 0,7мкмоль/л/с, на 3 - тю - 0,9мкмоль/л/с, на 5 - ту - 1,2мкмоль/л/с. Вміст МДА в сироватці крові за цей період суттєво не змінився: 1,8ум.од. при прийнятті і 1,6ум.од. на 5 - тудобу.

Приклад 2. Хворий Р., був прийнятий з діагнозом: перелом кісток тазу, рвана рана промежини, шок III ступеня. При прийнятті - стан важкий. Виражена гіпотензія до 40мм рт.ст. Гостра дихальна недостатність, гіпоксія, анемія (гемоглобін 0,9г/л), пульс 130уд./хв. Активність ЦП в сироватці крові 0,3мкмоль/л/с, вміст МДА 1,5ум.од.

Проводилась знеболювальна і масивна протишокова терапія. Застосовувався антиоксидантний комплекс і "Церулоплазмін" 300мг/добу на протязі 5 - ти дб. Активність ЦП на 2 - гу добу становила 0,4мкмоль/л/с, на 3 - тю - 0,7мкмоль/л/с, на 5 - ту - 1,25мкмоль/л/с, вміст МДА в сироватці крові на 5 - тудобу становив 1,2ум.од.

Приклади 1 і 2 показують, що застосування "Церулоплазміну" у важких хворих з травмами і кровотечами в дозах, рекомендованих для онкологічних хворих (200 - 300мг/сут), не дозволяє досягти швидкого відновлення антиоксидантного потенціалу: активність ЦП в сироватці крові зростала повільно і на 5 - ту добу ще не досягала нормальних значень, тому показник інтенсивності перекисного окислення ліпідів (рівень МДА) знижувався повільно.

В зв'язку з цим підвищеними дози "Церулоплазміну" були до 500 - 1000мг/добу. Це дозволило добитися швидкої корекції антиоксидантної системи, що підтверджується слідуючими прикладами.

Приклад 3. Хворий М., 58 років, прийнятий у відділення реанімації з важкою комбінованою механічною травмою (придавлений бетоною плитою на виробництві), шоком III ступеня через 1,5год після отримання травми. В 1 - шу добу, не дивлячись на стабілізацію артеріального тиску на фоні терапії, що проводилася, відмічалось різке зниження серцевого викиду ($1,8\text{л/хв/м}^2$), транспорту O_2 (230л/хв/м), напруги O_2 в змішаній венозній крові (28мм рт.ст.), виражений метаболічний ацидоз, рН 7,3.

Не дивлячись на зростання коефіцієнту екстракції O_2 до 60%, тобто в 2 рази вище норми, в зв'язку з відсутністю резервів в системі доставки O_2 , використання його тканинами явно не відповідало підвищеним потребам раннього посттравматичного періоду. Все це свідчило про збереження O_2 -заборгованості, зв'язаної з періодом шоку, і, відповідно, про тканинну гіпоксію.

Активність церулоплазміну в цей період була знижена (0,508мкмоль/л/с), що вказувало на виснаженість системи антиоксидантного захисту в плазмі крові.

На фоні інтенсивного лікування, з застосуванням стандартного антиоксидантного комплексу хворому вводили внутрішньовенно "Церулоплазмін" 500мг/добу на протязі 5 дб. Відмічалось зростання активності ЦП, яке складало 1,25мкмоль/л/с на 2 добу, а на 5 - ту добу - 2,2мкмоль/л/с. Рівень МДА знизився з 1,4ум.од. до 0,3ум.од. Наслідок травми благополучний. На 20 добу після травми хворий був переведений для доліковування в травматологічне відділення.

У цього хворого з початковим рівнем активності церулоплазміну 0,5мкмоль/л/с добова доза 500мг була достатньою для нормалізації антиоксидантної системи.

Приклад 4. Хворий С., 18 років, був прийнятий у відділення реанімації. Діагноз: странгуляційна асфіксія (стан після повінання), постгіпоксична енцефалопатія, гостра дихальна недостатність. При прийнятті стан хворого був дуже важким, кома II, клініка дихальної недостатності. Проводилась терапія, направлена на ліквідацію набряку головного мозку, постгіпоксичної енцефалопатії. Проведена інтубація трахеї, розпочата штучна вентиляція легень. На фоні штучної вентиляції легень оксигенація артеріальної крові підтримувалась на задовільному рівні. Активність ЦП в першу добу відповідала 0,4мкмоль/л/с з деяким зростанням на фоні загальної задовільної динаміки. Однак через 3 доби у хворого, відмічалась зупинка серця (провокуючий фактор неясний), на фоні непрямого масажу серця, проведеної дефібриляції №10 серцева діяльність відновлена. Реанімаційні міроприємства на фоні штучної вентиляції легень проводились на протязі 30хв. В постреанімаційному періоді відмічались порушення мікроциркуляції по типу артеріовенозного шунтування, відмічалась трансмінералізація, що виражалася в різкому зниженні внутрішньоклітинного K^+ (69мкмоль/л, №90 - 95), і підвищенні до 44ммоль/л (№18 - 20), яка свідчила про перенесення циркуляції і тканинної гіпоксії. Активність ЦП в цей період знизилась до 0,2мкмоль/л/с. Відмічались явища печінкової недостатності, що проявлялися в підвищенні білірубину, трансфераз. Далі на фоні проведеної комплексної терапії, що включала антиоксиданти - токоферол, цитохром "С", актовегін (دوزи вказані вище), а також "Церулоплазмін" в кількості 800мг/добу крапельно на протязі 5 дб, в стані хворого відмічалась позитивна динаміка. Активність ЦП послідовно зростала до 1,93мкмоль/л/с. Рівень МДА знизився з 1,3ум.од. до 0,4ум.од. 19.02.1990р. хворий на самостійному диханні з адекватним рівнем свідомості переведений у відділення неврології для доліковування.

Приклад 5. Хворий А., 22 роки, прийнятий у відділення реанімації. Діагноз: важка комбінована травма, багато переломів кісток тазу, велика зачеревна гематома, розрив селезінки, сечового міхура, внутрішньочеревний крововилив, масивна крововтрата (до 3,5л), шок III ступеня. Проведена негайна операція з відновленням кровотоку. В післяопераційному періоді відмічалась помірна анемія, гіповолемія з синдромом неадекватного серцевого викиду і транспорту O_2 , значним компенсаторним підвищенням процесів тканинної екстракції, циркулярною гіпоксією. Активність ЦП сказувала на виснаженні потенціалу антиоксидантного захисту в плазмі крові. Трансмінералізація, що залишалася, підтверджувала глибину перенесеної гіпоксії. Результати обстеження свідчили про високу ймовірність розвитку синдрому гострої поліорганної недостатності.

На фоні лікування з застосуванням токоферолу (2мг/добу), цитохрому "С" (40мг/добу), актавегіну (1г/добу) вводився "Церулоплазмін" в дозі 1000мг крапельно на протязі 3 дб.

Внаслідок проведеної терапії виріс хвильний об'єм кровообігу, транспорті споживання O_2 , була ліквідована циркулярна гіпоксія; завдяки застосуванню "Церулоплазміну" швидко зріс потенціал системи антиоксидантного захисту до 2,8 - 3,3мкмоль/л/с, а рівень МДА знизився з 2,5ум.од. до 0,5ум.од. На 24 добу

хворий переведений на доліковування в травматологію.

Цей приклад показує, що доза "Церулоплазміну" 1000мг/добу являється достатньою навіть при дуже низькому (0,1мкмоль/л/с) початковому рівні активності ЦП. Збільшувати дозу немає необхідності.

На основі приведених прикладів можна зробити висновок, що застосування препарату "Церулоплазмін" у вказаних дозах приводить до нормалізації антиоксидантного потенціалу. Це проявляється в підвищенні активності ЦП та його вмісту, зниженні рівня МДА (при дослідженні плазми крові хворого).

Протекційний ефект препарату "Церулоплазмін" у відношенні антиоксидантної системи супроводжувався переконливими клінічними даними - зниження числа та складності ускладнень в постреанімаційний період, в першу чергу зі сторони нервової системи та легень.

За період апробації препарату "Церулоплазмін" не виявлено жодного випадку несприйняття його організмом людини.

Джерела інформації

1. Bau bershmidt R., Mrochen H., Gries D., Kaden K., Drussel Ch., et al. Ceruloplasminaktivitat im Plasma bei Patienten mit aku tem Organversagen // Intesivmedizin, 1989, 26, 93, 99.

2. Ванников И.Л. Тканевая гипоксия и ее коррекция. - Новосибирск, 1981.

3. Колчинская А.З., Дадарев В.П., Керефов М.Т. Вторичная тканевая гипоксия. - К., 1983. - С.256.

4. Нодель М.Л., Жданов Г.Г., Нечаев В.Н. Свободно-радикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии // Анестезиология и реаниматология. - 1989. - №4. - С.63 - 68.

5. Нодель М.Л. Использование антиоксидантов в комплексной терапии гипоксии у реанимационных больных: Метод. рекомендации. - М., 1990.

6. Патент України №1319, від 15.07.1993.

7. Бердинских Н.К., Санина О.Л. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения // Вопросы мед. химии. - 1986. - 32. - №5. - С.7 - 14.

8. Gutteridge J.M.C., Richmond R., Halliwell B. Oxygen free radical and lipid peroxidation // Inhibition by the protein caeruloplasmin Febbs Letters, 1980, 112, 269 - 279.

9. Lovstad R.A. Copper catalyzed oxidation of ascorbate (vitamin C) inhibitory effect of catalase, superoxidase dismutase, serum protein / ceruloplasmin, albumin, apotransferin and amino acid // Int J. Biochem., 1987, 19, 301 - 313.

10. Goldstein I.M., Kaplan H.B., Edelson H.S. Weismann G. Ceruloplasmin: an acute phase reactat that scavendes oxygen-derived free radicals // Ann. NY. Acad. Sci., 1982, 389, 368 - 379.

11. Schosinsky K.H., Lehmann H.P., Beeler M.F. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use of o-dianisidine hidrochloride. // Clin. Chem., 1975, 20, 1556 - 1563.

12. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252с.