



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48628 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) u200910397

(22) 14.10.2009

(24) 25.03.2010

(46) 25.03.2010, Бюл.№ 6, 2010 р.

(72) ПАСЕВИЧ СВІТЛАНА ПЕТРІВНА, ЗАМОРСЬКИЙ ІГОР ІВАНОВИЧ

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування гострої ниркової недостатності, який здійснюють шляхом призначення осмоти-

2

чних діуретиків, який відрізняється тим, що додатково призначають препарат мексидол у дозі 100мг/кг, який завдяки потужним антиоксидантним та антигіпоксичним властивостям зменшує ступінь ушкодження тканини нирок та порушення функцій їх, а також позитивно впливає на процеси вільнорадикального окиснення макромолекул та зменшує порушення метаболізму у клітинах нефрону.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології і може бути використана для фармакокорекції гострої ниркової недостатності (ГНН).

Незважаючи на великий арсенал засобів, які використовують для лікування ГНН, в останнє десятиліття не відмічається істотного прогресу в підвищенні ефективності лікування цього важкого захворювання [Cheung СМ., Ponnusamy A., Anderton J.G. Management of acute renal failure in the elderly patient: a clinician's guide / Drugs. Aging. - 2008. - Vol. 25, №6. - Р. 455-76.]. Крім того, ГНН ускладнює перебіг великої кількості різноманітних захворювань.

Порушення стаціонарного рівня процесів вільнорадикального окиснення і дисбаланс у бік підвищення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [Горошко О.М., Заморський І.І. Антиоксидантні властивості препарату "Ліпофлавіон" при експериментальній гострій нирковій недостатності // Медична хімія. - 2008. - Т. 10, №3. - с. 83-86.] та істотний енергодефіцит [Zager R.A., Johnson A.C., Lund S. Toll-like receptor (TLR4) shedding and depletion: acute proximal tubular cell responses to hypoxic and toxic injury / Am j. Physiol. Renal. Physiol. - 2007. - Vol. 292, №1. - Р. 304-312.] є одними із основних чинників у розвитку ГНН.

У клінічній практиці загальноприйнятим є використання етіологічного лікування ГНН, проте застосування одних лише засобів етіологічної спрямованості є недостатнім для лікування цієї небезпечної патології [Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2003. - 376с.]. Од-

нак, згідно Кокрейнівської бази даних доказової медицини, ті наявні методи лікування ГНН, які до сих пор широко застосовують та рекомендують як перспективні у плані ефективності терапії ГНН - є неефективними або навіть можуть посилити пошкодження ниркових каналців [Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Часть 1 / Под общей ред. СЕ. Башинского. - М.: Медиа Сфера, 2005. - 345с].

Прототипом способу що заявляється, є спосіб лікування ГНН з використанням лікарських засобів (осмотичних діуретиків - манітолу в дозі 1мл/кг), які збільшують діурез переважно завдяки зменшенню реабсорбції води та підвищенню осмолярності сечі за рахунок підвищення осмотичного тиску крові, крім того ці засоби збільшують нирковий кровотік.

Отже, недоліками прототипу є:

1. Однократне використання препарату, що значно знижує ефективність лікування.

2. Можливість швидкого розвитку загрозливих життю побічних реакцій.

3. Відсутність антиоксидантної дії.

4. Відсутність антигіпоксичної (мембраностабілізуючої, енергопротекторної) дії.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Враховуючи важливість відновлення енергетичного обміну та корекції прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в нирках при експериментальній ГНН, доцільним є використання похідного 3-оксипіридину (мексидолу) - препарату, що нормалізує в першу чергу, окиснювальний метаболізм та запобігає руйнуванню клітинних мембран вільними радикалами.

UA (19) 48628 (11) U

В основу способу, що заявляється, поставлено задачу удосконалити спосіб корекції ГНН шляхом застосування препарату мексидолу, який є структурним аналогом вітаміну В₆ та проявляє виражені антиоксидантні, антигіпоксичні та помірні діуретичні властивості.

Поставлене завдання вирішується тим, що лікування ГНН, згідно способу що заявляється, здійснюється шляхом додаткового призначення до базисного лікування мексидолу як лікарського за-

собу, якому властива помірна діуретична та потужна антиоксидантна і антигіпоксична дії.

Спільними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є те, що для лікування ГНН використовуються лікарські засоби, які сприяють виведенню рідини з організму без втрат із сечею іонів калію.

Порівняльні ознаки способу, що заявляється, та прототипу подані у табл.

Таблиця

Порівняння винаходу та прототипу по ознаках

Ознака	Прототип	Спосіб, що заявляється
Ефективність лікування	Низька	Висока
Антиоксидантна дія	Відсутня	Виражена
Антигіпоксична дія	Відсутня	Виражена
Системна дія	Відсутня	Має місце
Нефропротекторна дія	Відсутня	Має місце
Кардіопротекторна дія	Відсутня	Має місце
Цитопротекторна та протизапальна дії	Відсутня	Має місце
Здатність до викликання побічних ефектів	Проявляє	Не виявлено

Теоретичне підґрунтя для застосування способу.

Найбільш потужним антиоксидантом і антигіпоксантом на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку є мексидол [Яковлев В.А., Павлов И.С., Медведева Л.А. Применение препарата Мексидол в общей медицинской практике / Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2003. - №3. - с. 57-59], особливості і механізм дії якого чітко виявляють його переваги перед відомими препаратами і визначають перспективність широкого використання в лікувальній практиці. Мексидол проявляє високу активність при лікуванні захворювань нервової системи, захворювань кишково-шлункового тракту і гепатобіліарної системи, захворювань серцево-судинної системи, при ішемії шкіри, захворюваннях пародонту, в комплексному лікуванні онкологічної патології. Проте, арсенал можливостей цього універсального препарату ще не вичерпаний: вивчається лімфотропна дія мексидолу, регенераторні та антидіабетичні властивості і ренальні ефекти.

Крім антиоксидантної і антигіпоксичної дії, цей препарат має унікальне розмаїття фармакологічних ефектів: адаптогенний, антиатеросклеротичний, ангіопротекторний, ноотропний, протисудомний, протипаркінсонічний, анкіолітичний, вегетотропний, антиаритмічний, антиалкогольний, радіопротективний.

Все викладене вище дозволяє вважати мексидол препаратом з полі-модальними ефектами і зумовлює його використання при різноманітних захворюваннях, в тому числі при ГНН.

Визначення термінів:

Гостра ниркова недостатність (ГНН) - неспецифічний синдром, який розвивається внаслідок гострої транзиторної чи незворотної втрати гомеостатичних функцій нирок, зумовленої гіпоксією ниркової тканини із наступним переважним пошко-

дженням каналців і набряком інтерстиційної тканини.

Антиоксидант - лікарський засіб, що здатний посилювати систему антиоксидантного захисту організму.

Антигіпоксант - препарат, здатний за допомогою різних механізмів згладжувати енергетичний дефіцит, захищати клітини на зворотній стадії від пошкодження і активувати становлення структури і функції.

Використання рекомендованого способу лікування ГНН також підтверджується такими власними експериментальними даними.

Досліди проводились на безпорідних статевозрілих щурах-самцях середньої масою 120-180г, які утримувались на стандартному збалансованому харчовому раціоні з вільним доступом до води. Тварин поділяли на 3 групи (n=7): першу групу складали інтактні тварини, другій групі вводили внутрішньом'язово 50% розчин гліцеролу ("гліцеролова" модель ГНН) у дозі 8мг/кг, 3-й групі внутрішньоочеревинно вводили препарат мексидол через 6 год після моделювання ГНН у дозі 100 мг/кг.

Дослідженням екскреторної функції нирок при "гліцероловій" моделі ГНН встановлено, що у тварин цієї групи на 24год експерименту спостерігалось істотне зниження діурезу в 3,2 раза у порівнянні з контролем. При цьому з'являлась характерна олігурична стадія ГНН. Також відмічалось достовірне зниження швидкості клубочкової фільтрації. Важливою ознакою порушення функції нирок було збільшення вмісту білка в сечі та його екскреції. Крім того, концентрація креатиніну в сечі і його екскреція теж істотно збільшилися.

При дослідженні функціонального стану нирок після застосування мексидолу при ГНН, ми спостерігали значимі зміни екскреторної функції нирок: діурез підвищувався у 2,9 раза порівняно з даними у групі тварин з ГНН, істотно збільшилась

швидкість клубочкової фільтрації. Екскреція білка та креатиніну зменшувалась впродовж експерименту порівняно з даними у нелікованих тварин.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при експериментальній ГНН ("гліцеролова" модель) спостерігалось підвищення інтенсивності процесів ПОЛ, про що свідчило збільшення рівня малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові та тканині нирок. Одночасно спостерігалось пригнічення системи антирадикального захисту, що проявлялось у зниженні активності глутатіонпероксидази (ТП) у плазмі крові та тканині нирок протягом всього експерименту.

При використанні препарату вміст МДА достовірно зменшувався у плазмі крові - у 1,4 раза, та у тканині нирок у 1,2 раза в порівнянні з групою тварин, якій не проводилась корекція. При корекції мексидолом експериментальної ГНН спостерігалось посилення антиоксидантного захисту, адже активність ГП в плазмі крові зросла у порівнянні з нелікованими тваринами у 1,4 раза, а у нирках збільшилася у 1,6 раза в порівнянні з нелікованими тваринами.

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що препарат мексидол, який використовувався з метою лікування ГНН, значно нормалізує

виявлені зміни в організмі тварин за більшістю досліджених показників на 24год експерименту. Позитивний вплив мексидолу можна пояснити тим, що мексидол, який є похідним 3-оксипіридину, інгібує вільнорадикальні процеси окиснення ліпідів, зв'язуючи перекисні радикали ліпідів, активно реагує з гідроксильними радикалами пептидів і білків, володіє прямою мембраностабілізуючою дією, здатний відновлювати ультраструктурні зміни гранулярної ендоплазматичної сітки і мітохондрій, покращувати енергетичний обмін клітини, значно активізувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, що, імовірно, зупиняє каскад незворотних функціонально-метаболических зрушень та зменшує пошкодження ниркового фільтру. Водночас, для мексидолу характерна здатність налагоджувати динамічну рівновагу між про- та антиоксидантними процесами в організмі, це особливо важливо для профілактики глибоких зрушень цього балансу, тобто розвитку окисного стресу, при ГНН.

Отже, препарат мексидол володіє комплексними нефропротекторними властивостями, зменшуючи порушення функцій нирок при ренальній формі ГНН.