



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58869 (13) A

(51) 7 A61P7/06, A61K35/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРЕПАРАТ МЕЛІФЕРОЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИХ АНЕМІЙ

1

2

(21) 2002119060

(22) 14 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Дирявий Станіслав Борисович, Семенченко
Олександр Юрійович, Сукач Олександр Миколай-
ович(73) Дирявий Станіслав Борисович, Семенченко
Олександр Юрійович, Сукач Олександр Миколай-
ович(57) Препарат для лікування і профілактики ане-
мій, що містить нативний гемоглобін і мед, який
відрізняється тим, що додатково містить α -
токоферол у концентрації 0,1%

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема гематології.

Залізо відноситься до числа незамінних мікроелементів, і його вміст у тканинах людини коливається від 0,006 до 0,0173%. Дефіцит заліза в організмі призводить до виникнення залізодефіцитної анемії (ЗДА), на яку страждає кожна 4-5-а людина на Землі.

Добова потреба дорослого чоловіка дорівнює 0,9-1,2 мг, а жінки після менструації - 1,6-2,2 мг заліза [1, 2].

Однак через низьку біодоступність заліза, при лікуванні ЗДА його доза в сотні разів перевищує середньфізіологічну при пероральному прийомі препаратів: доза заліза для дорослих може сягати 1000 мг, а при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні - 200 мг на добу. У зв'язку з цим зростає ризик виникнення побічних ефектів, аж до отруєнь. Окрім цього, утворення в організмі "вільного" пула заліза, який є стимулятором окисних реакцій, призводить до виснаження системи антиоксидантного захисту організму і пригнічення імунітету [3].

Для лікування залізодефіцитних анемії відомі препарати, що складаються з неорганічних солей заліза з додаванням вітамінів групи В, С, Е, мікроелементів - марганцю, міді, цинку, такі як активферин, прегнавіт, сорбіфер, тардиферрон, тотема, лактат заліза [4, 5]. Ці препарати призначають хворим з анемією при підвищеній потребі організму в залізі в період вагітності, а також у випадках втрати заліза при кровотечах.

Недоліками цих препаратів є побічні ефекти (нудота, біль в епігастрії, запори), і досить тривалий термін (2-3 місяця і більше) прийому для досягнення клінічного ефекту.

Найбільш близьким до препарату, що заявляється, є препарат Апігем [6], що являє собою концентрований розчин нативного металопротеїну гемоглобіну, змішаного з натуральним бджолиним медом. Препарат містить (мас %) мед - 92-94, гемоглобін - 1,2-1,8, вода - 4,2-4,8.

Недоліком Апігема є те, що він мало ефективний у випадку лікування змішаних (Fe, B12, B9) форм анемії, при яких він не забезпечує поновлення показників крові до норми. Ймовірно, це пов'язано з окислюванням двовалентного заліза гемоглобіну в тривалентне залізо метгемоглобіну при одержанні препарату. Як відомо, тривалентне окисне залізо може всмоктуватися в ентероцити дванадцятипалої кишки значно гірше двовалентного [1, 2]. Також слід зазначити, що ініціатором перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до утворення продуктів вільнорадикального окислення, що негативно впливають на фізіологічний, метаболічний і структурний статус клітин, є негемове Fe²⁺, а також гемінові ополуки типу цитохрома С і особливо метгемоглобіну [2].

Задачею винаходу є створення такого препарату для лікування і профілактики ЗДА, який би за рахунок вмісту біодоступного гемового заліза забезпечував можливість підвищити ефективність лікування змішаних форм ЗДА.

Ця задача вирішується тим, що препарат, який містить нативний гемоглобін і мед, додатково містить α -токоферол у концентрації 0,1%.

Відомо, що α -токоферол, окислюючись до хінонів, відновлює тривалентне залізо до двовалентного, яке набагато ефективніше засвоюється організмом. При цьому і сам антиоксидант має властивість швидко всмоктуватися в кишечнику і накопичуватися в тканинах. Окрім оновлення заліза до

(13) A

(11) 58869

(19) UA

двовалентного стану α -токоферол запобігає перекисним процесам при надлишковому нагромадженні іонізованого заліза в організмі [7].

Сполучення α -токоферолу з двовалентним залізом у Меліферролі дозволяє ефективно нормалізувати показники крові при лікуванні ЗДА. При цьому ефект досягається при зменшенні дозування заліза (добова доза заліза при лікуванні змішаної анемії Апігемом дорівнює 2,0-2,5 мг а Меліферрола - 0,5-0,7 мг), що знижує ризик виникнення побічних ефектів.

За допомогою Меліферрола проліковано 118 хворих з різним ступенем тяжкості ЗДА і змішаних анемії. Добова доза Меліферрола складала 10 г, у якій містилося 0,5-0,7 мг заліза.

У таблиці 1 представлено результати лікування Апігемом і Меліферролом хворих із легкою формою ЗДА, а в таблиці 2 - результати лікування цими препаратами хворих середнього ступеня змішаних анемії. Як видно з табл. 1, обидва препарати вірогідно поліпшували показники крові, однак лікування Меліферролом призводило до достовірних позитивних результатів уже через 10 днів після початку лікування. Компенсація за основними показниками крові (порівняння з нормою) при лікуванні Меліферролом наставала через місяць при повній відсутності побічних дій.

Як видно з таблиці 2 у випадку лікування середнього ступеня змішаних форм анемії, використання Меліферрола в порівнянні з Апігемом вірогідно поліпшувало основні показники крові через 30 днів. Так наприклад, до 30 дня лікування Апігемом вміст гемоглобіну досягав $96,0 \pm 2,6$ г/л, а після лікування Меліферролом - $120,2 \pm 2,5$ г/л. Таке ж достовірне розходження було і за вмістом еритроцитів і середнім вмістом гемоглобіну в еритроцитах, показники яких після лікування Меліферролом вірогідно досягали значень норми.

Меліферрол являє собою в'язкий продукт темно-вишневого кольору, що має запах і смак натурального бджолоного меду. Одержують його в такий спосіб: 0,92-0,93 кг натурального бджолоного меду розплавляють при $+55^\circ\text{C}$, після чого до нього додають 11 мл (10 г) 10%-ного масляного розчину α -токоферолу, охолоджують до кімнатної температури і змішують з 100 мл 20%-ного розчину гемоглобіну. Готовий препарат Меліферрол містить компоненти в такому співвідношенні: мас % мед - 89,0-90,0, гемоглобін - 2,0-2,3, α -токоферол - 0,1, вода - 7,9-8,6. Фасують Меліферрол по 140 і 280 г.

Приклад 1. Вагітна Л., 20 років, із самого початку вагітності гемоглобін 76 г/л, колірний показник 0,75. Перше обстеження, проведене на 17-18-й тиждень вагітності показало, що кров характеризується анемією, пойкилоцитозом, мікроцити складають - 5-7%, овалоцити - 5-7%, шизоцити - 2-3%. Висновок: змішана анемія. Був призначений Меліферрол у дозі по 5 г двічі на день протягом місяця. На 36-37-й тиждень вагітності проведене друге обстеження. Нь - 118 г/л, колірний показник - 0,9. Морфологічне обстеження показало, що еритроцити характеризуються присутністю окремих

мікроцитів, шизоцитів, 15 овалоцитів, що близько до норми. Надалі пологи пройшли без ускладнень.

Приклад 2. Хвора К., 50 років. Фіброматозний вузол на 8 тижнів, ясні місячні, що призвели до анемії. Атрофічний осередковий гастрит. Гемоглобін 40 г/л, еритроцити характеризувалися значним анемією і пойкилоцитозом, мікроцити складали 10-12%, шизоцити - 5-7%, виражена тканинна сидеропенія (задишка, серцебиття, болі в серці), зіпсований смак (тяга до крейди). Висновок: важка залізодефіцитна анемія. Періодично приймала препарати заліза, однак з'являлася відрижка, здуття живота, запори, тому препарати приймала короткими курсами. Протягом місяця призначений комплексний препарат Меліферрол (10 г у добу). Гемоглобін виріс до 86 г/л, зникла тяга до крейди. Морфологічні показники крові значно покращилися - зберігався невеликий анеміоз і пойкилоцитоз, мікроцити складали 3-4%, шизоцити - 2-3%. Заключення: помірковано виражена ЗДА.

Приклад 3. Хвора М., 42 роки, друп пологи, 7 абортів. З 29-го тижня вагітності рівень Нь складає 98 г/л, колірний показник крові - 0,85. Морфологічно еритроцити характеризувалися невеликим анемією, пойкилоцитозом, мікроцити складали 3-4%, овалоцити - 4-5%, шизоцити - 2-3%. Висновок: змішана анемія легкого ступеня. Протягом 7 днів приймала. Тому по 1 ампулі 3 рази в день. Через появу вираженої печії, здуття живота, запорів від подальшого прийому відмовилася. З 30-го тижня приймала Меліферрол по 5 г 2 рази в день. Побічних ефектів не спостерігалось. На 32-й тиждень було проведене обстеження крові: гемоглобін складає 110 г/л, колірний показник - 0,9, еритроцити характеризувалися присутністю окремих мікроцитів, шизоцитів, 1% овалоцитів.

Також Меліферрол приймало 8 вагітних жінок у віці від 20 до 35 років із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (гастрит, виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічні холецистити, коліти) з метою профілактики виникнення анемії.

Приклад 4. Вагітна З., 33 роки. Вагітність 8-10 тижнів. Рівень гемоглобіну (Нь) дорівнює 112 г/л. Невеликий дефіцит основних мікроелементів. В анамнезі - хронічний гастрит з частими загостреннями. Невеликий токсикоз (знижений апетит, періодична блювота). Хвора в профілактичних цілях приймала Меліферрол по 5 г 2 рази в день протягом трьох місяців. При обстеженні на 24-26-й тиждень вагітності рівень гемоглобіну дорівнював 124 г/л. Ознак дефіциту мікроелементів не виявлено. Скарги не було. Апетит гарний. Вагітність закінчилася фізіологічними родами без ускладнень.

Таким чином, Меліферрол є ефективним препаратом для лікування різних форм і ступеня виразності ЗДА, а також може використовуватися з метою профілактики ускладнень перебігу основних захворювань (виразка шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів, колітів). Також показаний з метою профілактики виникнення залізодефіцитних анемії у жінок з яскравими місячними, і у дітей, що народилися від матерів з вираженою анемією.

Таблиця 1

Показники периферичної (червоної) крові хворих
з легкою формою ЗДА, до і після лікування Меліферролом і Апігемом

Термін лікування (дні)	Гемоглобін г/л Норма 120-140 г/л	Еритроцити $\times 10^{12}/л$ Норма 3,7-4,7 $10^{12}/л$	Середній вміст Нв в еритроци- ті (пг) Норма 27,0-33,3 пг
Апігем (70 хворих)			
До лікування	90,5 \pm 2,7	3,0 \pm 0,1	18 \pm 0,9
10	95,4 \pm 2,8*	3,2 \pm 0,1	20 \pm 1,5
30	115,9 \pm 2,4*	3,6 \pm 0,1*	25,5 \pm 2,0*
Меліферрол (118 хворих)			
До лікування	89,4 \pm 2,5	2,9 \pm 0,1	15,3 \pm 1,1
10	97,8 \pm 2,1*	3,1 \pm 0,1*	18,8 \pm 1,2 *
30	120,2 \pm 2,2*	3,7 \pm 0,1*	27,5 \pm 2,1 *

Примітка * - $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником до лікування

Таблиця 2

Показники периферичної (червоної) крові хворих
із змішаними формами анемії до і після лікування Меліферролом і Апігемом

Термін лікування (дні)	Гемоглобін г/л Норма 120-140 г/л	Еритроцити $\times 10^{12}/л$ Норма 3,7-4,7 $10^{12}/л$	Середній вміст Нв в еритроци- ті (пг) Норма 27,0-33,3 пг
Апігем (70 хворих)			
До лікування	88,4 \pm 2,5	2,7 \pm 0,1	17 \pm 1,2
10	98,3 \pm 2,7*	3,0 \pm 0,1	19 \pm 1,5
30	96,0 \pm 2,6*	3,2 \pm 0,1*	24,5 \pm 2,0*
Меліферрол (118 хворих)			
До лікування	86,4 \pm 2,3	2,8 \pm 0,1	14,3 \pm 1,2
10	98,8 \pm 2,2*	3,4 \pm 0,1*#	19,8 \pm 1,8*
30	120,2 \pm 2,5*#	3,8 \pm 0,1*#	32,5 \pm 2,5*#

Примітка * - $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником до лікування # - $p < 0,05$ у порівнянні з Апігемом

Джерела інформації

- 1 В А Белошевский Железодефицит у взрослых, детей и беременных - Воронеж, 2000 - С 9-12
- 2 А М Белоус, К Т Конник, Физиологическая роль железа - Киев Наукова думка, 1991 - С 19-20, 87
- 3 А А Левина, Н В Цветаева, Л М Минаева и др Хемилюминисцентная активность лимфоцитов

при перегрузке организма железом // Гематология и трансфузиология, 1993 - №3 - С 16-19

- 4 Видаль Москва Астрофармсервис, 1995 - С 241, 744, 829, 854

- 5 И Б Михайлов Клиническая фармакология - С Петербург Клинфармакология, 1998 - С 426

- 6 Патент №24491А (Украина), МПК 6 А61К 37/00, 31/00, 1993 р

- 7 Биантиокислители Москва Наука 1975 - С 30-48