



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39159 (13) U

(51) МПК (2009)

A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) u200810367

(22) 13.08.2008

(24) 10.02.2009

(46) 10.02.2009, Бюл.№ 3, 2009 р.

(72) ГОРОШКО ОЛЕКСАНДРА МАР'ЯНІВНА, UA,  
ЗАМОРСЬКИЙ ІГОР ІВАНОВИЧ, UA, ГЕРУШ ОЛЕГ  
ВАСИЛЬОВИЧ, UA(73) ГОРОШКО ОЛЕКСАНДРА МАР'ЯНІВНА, UA,  
ЗАМОРСЬКИЙ ІГОР ІВАНОВИЧ, UA, ГЕРУШ ОЛЕГ  
ВАСИЛЬОВИЧ, UA(57) Спосіб корекції гострої ниркової недостатності  
шляхом призначення лікарських засобів із діурети-  
чним ефектом, який **відрізняється** тим, що при-  
значають природний біофлавоноїд кверцетину -  
корвітин.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме - до фармакології та фармації та може бути використана для корекції гострої ниркової недостатності.

Гостра ниркова недостатність (ГНН) - частий і небезпечний невідкладний стан, при якому грубі порушення водно-електролітного та азотистого обміну, кровообігу, активація перекисного окислення ліпідів призводить до дисфункції життєво важливих органів видільної, серцево-судинної, нервової, дихальної систем. Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, летальність при ГНН досягає 50%. Це визначає актуальність проблеми та її важливість для практичної і теоретичної медицини [1].

Відомі підходи до лікування ГНН, що вже розвинулась є досить обмежені.

Ті методи лікування ГНН, які досить широко застосовуються або рекомендуються як перспективні у плані ефективності терапії ГНН - введення дофаміну, петлевих діуретиків, одночасне застосування діуретиків та альбуміну, згідно Кокрейнівської бази даних доказової медицини, є не ефективними або навіть можуть посилити пошкодження ниркових канальців (як, наприклад, введення петлевих діуретиків) [2, 3].

Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом призначення лікарських препаратів із діуретичним ефектом [Лот К. Основы физиологии почек. -М.: Научный мир, 2005. -290с.). Спосіб здійснюється наступним чином: хворому призначають лікарські засоби, які збільшують діурез переважно завдяки покращанню гемодинаміки нирок і активації процесів клубочкової фільтрації (петлевих діуретиків - фуросеміду). Недоліками найбли-

жчого аналога є низька ефективність, а за деякими даними - навіть небезпечність при лікуванні ГНН. Так, застосування при токсичній ГНН фуросеміду знижує виживання тварин. У хворих при високому ризику розвитку ГНН різної етіології застосування петлевих діуретиків не більш ефективне, як проведення інфузійної терапії. При цьому, застосування діуретиків може погіршувати кінцевий результат у хворих з гострим некрозом ниркових канальців. Використання петлевих діуретиків призводить до зменшення об'єму позаклітинної рідини, вони викликають збільшення виділення альдостерону, і це, разом з підвищенням швидкості надходження іонів натрію і хлору в дистальні канальця, призводить до втрати іонів калію. Крім того, діуретики не впливають на нормалізацію про-, антиоксидантного балансу в організмі, що є патогенетично доцільним за умов розвитку цієї патології [4, 5].

Отже, недоліками найближчого аналога є:

1. Використання великих доз препарату, які можуть бути токсичними для організму.

2. Можливість швидкого розвитку побічних реакцій і необхідність додаткового використання калійзберігаючих препаратів.

3. Неefективність застосування у невідкладних станах.

4. Відсутність антиоксидантної дії.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом призначення лікарських засобів із комплексним впливом на різні ланки патогенезу ГНН для забезпечення впливу на систему про- та антиоксидантного захисту.

(13) U

(11) 39159

(19) UA

Поставлене завдання вирішується тим, що в способі корекції гострої ниркової недостатності шляхом призначення лікарських засобів із діуретичним ефектом, згідно до корисної моделі, призначають природний біофлавоноїд кверцетину - корвітин.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є те, що для корекції ГНН використовується лікарський засіб, який сприяє виведенню рідини з організму за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Корисна модель відрізняється від найближчого аналога такими ознаками:

1. Як лікарський засіб використовується оригінальний вітчизняний препарат - корвітин, що є лікарською речовиною з вираженою антиоксидантною дією.

2. Запропонований для корекції ГНН корвітин проявляє не тільки локальні ефекти, але й володіє загальними цитопротекторними властивостями.

3. Корвітин при викликанні діуретичних ефектів не призводить до виникнення помітних побічних реакцій порівняно з одним з найбільш потужних діуретиків фуросемідом.

Порівняльні знаки подані у табл.1.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та найближчого аналога по ознаках

Ознака	Найближчий аналог	Корисна модель
Ефективність лікування	Низька	Висока
Антиоксидантна дія	Відсутня	Виражена
Системна дія	Відсутня	Має місце
Нефропротекторна дія	Відсутня	Має місце
Кардіопротекторна дія	Відсутня	Виражена
Цитопротекторна та протизапальна дії	Відсутня	Має місце
Здатність до викликання побічних ефектів	Проявляє	Не виявлено

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Експериментами при дослідженні перебігу ГНН засвідчено, що наслідком ендотоксемії є підвищене утворення вільних радикалів кисню з розвитком ішемії ниркової тканини, а подальша за ішемією реоксигенація супроводжується новою генерацією активних форм кисню, стимуляцією пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) і розвитком ГНН. Таким чином, доведено, що ПОЛ є одним з універсальних механізмів ушкодження нефроцитів, порушення ниркового кровотоку, зменшення клубочкової фільтрації та розвитку ГНН.

Відомо, що оригінальний вітчизняний препарат корвітин володіє антиоксидантними властивостями, які й визначають можливість та доцільність його використання для корекції ГНН.

Корвітин є новою водорозчинною лікарською формою кверцетину, біологічно активної речовини широкого спектру дії. Застосовується корвітин як кардіозахистний засіб, при цьому його використовують у комплексній терапії гострого порушення коронарного кровообігу та інфаркту міокарда. Ефективний він також при лікуванні і профілактиці реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом черевної аорти і периферичних артерій.

Встановлено, що застосування корвітину поліпшує клінічний перебіг інфаркту міокарда - зменшується вираженість аритмічного синдрому, знижується частота використання наркотичних анальгетиків. Антиаритмічна дія корвітину може бути обумовлена як проявом його мембранопротекторної дії, так і поліпшенням внутрішньосерцевої геодинаміки зі зменшенням міокардіального

стресу. З іншого боку, позитивна дія розчинної форми кверцетину може бути обумовлена його впливом на синтез біологічно активних регуляторних речовин (оксиду азоту, лейкотрієни), зменшенням прооксидантного стресу.

Корвітин сприяє швидкій стабілізації зони некрозу і зменшенню маси некротизованого міокарда, зменшує прогностично несприятливі процеси ранньої дилатації порожнини лівого шлуночка серця і підвищує загальну скорочувальну здатність міокарда [6].

При цьому доведено, що корвітин стабілізує мембрани кардіоміоцитів шляхом інгібування ПОЛ. Крім того, показано, що корвітин є першим у світі водорозчинним інгібітором ліпоксигеназ фосфоліпази. У клінічних умовах доведено здатність корвітину гальмувати активність ліпоксигенази, яка супроводжувалася стійким зниженням вмісту лейкотрієну В<sub>4</sub> у крові протягом усього періоду спостереження, що зменшує патологічний вплив ішемії і реперфузії на міокард.

Встановлено, що завдяки антиоксидантній дії корвітин сприяє збереженню рівня оксиду азоту (NO) в тканинах. Крім цього, цей препарат стимулює виділення ендотеліальними клітинами (NO), який відіграє провідну регуляторну роль серед інших вазодилаторів за умов норми та при розвитку багатьох захворювань. Більше того, наявна практика застосування корвітину довела його безпечність у застосуванні і хорошу переносимість хворими при тяжких кардіологічних захворюваннях [6, 7].

Визначення термінів:

Гостра ниркова недостатність (ГНН) - це поліетіологічний синдром, зумовлений швидким, мно-

жинним, потенційно зворотним порушенням основних функцій нирок внаслідок розладу внутрішньониркового кровотоку, виникнення гострого канальцевого некрозу, частіше з олігоанурією. Часто ГНН є лише одним із компонентів недостатності декількох органів, що спостерігається у пацієнтів відділення інтенсивної терапії і розглядається як синдром поліорганної дисфункції. Незалежно від причини ГНН, ішемічні та токсичні ураження нирок мають загальні механізми, які призводять до гострого тубулярного некрозу.

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

Приклад практичного використання способу.

Використання рекомендованого способу корекції ГНН також підтверджується такими експериментальними даними.

Досліди проводились на 21 нелінійному білому щурі (масою 120-180г), які мали вільний доступ до їжі (зерно пшениці) і відстояної водопіної води. Тварин поділяли на 3 групи (n=7): першу групу складали інтактні тварини, другій групі вводили

внутрішньом'язово 50% розчин гліцерину ("гліцеролова" модель ГНН), 3-й групі внутрішньоочеревинно вводили препарат корвітин через 40хв після моделювання ГНН у дозі 8мг/кг.

Результати проведених нами досліджень свідчать (табл.2), що на 24год експерименту при цій моделі ГНН виникало типове порушення екскреторної функції нирок з істотним зниженням діурезу в 2,5 раза на 24год. у порівнянні з контролем. При цьому з'являлась характерна олігурична стадія ГНН. Також відмічалось достовірне зниження швидкості клубочкової фільтрації. Поряд із порушеннями діяльності судинно-клубочкового апарату нефрону виявлено зменшення канальцевої реабсорбції води, збільшення екскреції білка, яке вказує на пошкодження ниркових канальців.

Дія корвітину показує, що тварини краще переносили критичну першу добу ГНН, у результаті чого підвищувався діурез у 2,5 раза порівняно з даними у нелікованих тварин, збільшилась швидкість клубочкової фільтрації. Екскреція білка зменшувалась впродовж експерименту порівняно з даними у нелікованих тварин.

Таблиця 2

Показники функції нирок щурів після моделювання гострої ниркової недостатності і при введенні корвітину за умов водного діурезу на 24год. експерименту (M±m, n=7)

Показники, що вивчалися	Контроль	ГНН	ГНН+корвітин
Діурез, мл/2год	4,08±0,120	1,53±0,139 p <sub>1</sub> <0,001	3,98±0,093 p <sub>2</sub> <0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	493,9±18,75	107,7±1813 p <sub>1</sub> <0,001	329,3±144,61 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001
Концентрація білка у сечі, мг/л	0,03±0,002	0,16±0,025 p <sub>1</sub> <0,005	0,05±0,006 p <sub>2</sub> <0,005
Екскреція білка з сечею, мг/2год.	0,14±0,013	0,30±0,055 p <sub>1</sub> <0,01	0,16±0,021 p <sub>2</sub> <0,05

Примітки: ГНН – гостра ниркова недостатність; p<sub>1</sub> – показник вірогідності різниць щодо даних у контролі; p<sub>2</sub> – показник вірогідності різниць щодо даних за ГНН без введення препарату.

"Гліцеролова" модель ГНН, як показано в наших дослідках (табл.3), проявляла характерне зростання ПОЛ, що виражалось у збільшенні рівня дієнових кон'югатів та малонового альдегіду у плазмі крові та тканині нирок. Одночасно спостерігалось пригнічення системи антирадикального захисту, що проявлялось у зниженні активності глутатіонпероксидази та вмісту SH-груп у тканині нирок протягом всього експерименту.

Таким чином, така модель ГНН характеризується розвитком окисного стресу, при якому відбувається накопичення продуктів ПОЛ у крові і тканині нирок з одночасним пригніченням різних ланок антиоксидантного захисту як на початок, так і протягом всього експерименту.

При використанні препарату вміст малонового альдегіду достовірно зменшувався у тканині нирок у 1,1 раза та у плазмі крові – у 1,9 раза. Вміст дієнових кон'югатів у тканині нирок також зменшився у 1,2 раза в порівнянні з групою тварин, якій не приводилась корекція.

При корекції корвітином експериментальної ГНН спостерігалось посилення антиоксидантного захисту, на що вказують показники, наведені у табл. 3. Активність глутатіонпероксидази в тканині нирок зросла у порівнянні з нелікованими тваринами у 1,3 раза. Вміст сульфгідрильних груп у нирках зріс у 2,9 раза в порівнянні з нелікованими тваринами.

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що вітчизняний препарат корвітин, який використовувався з метою корекції ГНН значно нормалізує виявлені зміни в організмі тварин за більшістю досліджених показників на 24год. експерименту. Позитивний вплив корвітину можна пояснити тим, що кверцетин, який є діючою речовиною корвітину, проявляє виражені антиоксидантні властивості, водночас блокує активність ліпоксигеназ та, відповідно, утворення лейкотрієнів, що імовірно зменшує пошкодження ниркових канальців. Водночас, для кверцетину доведений стимулювальний вплив на утворення оксиду азоту (NO). Це,

напевно, сприяє відновленню клубочкової фільтрації на першу добу експерименту. Отже, препарат кверцетину корвітин володіє комплексними неф-

ропротекторними властивостями, зменшуючи порушення функцій нирок при ренальній формі ГНН.

Таблиця 3

Вплив одноразового введення корвітину на перекисне окислення ліпідів та антиоксидантну систему в організмі лабораторних щурів при ГНН ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Показники	Контроль	ГНН	ГНН+корвітин
Вміст МДА у плазмі крові, мкмоль/л	21,9 $\pm$ 2,06	29,2 $\pm$ 3,56	15,7 $\pm$ 2,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Вміст МДА у тканині нирок, мкмоль/г	0,42 $\pm$ 0,045	0,63 $\pm$ 0,036 $p_1 < 0,01$	0,57 $\pm$ 0,031 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Вміст дієнових кон'югатів у тканині нирок, нмоль/мг	0,63 $\pm$ 0,015	0,82 $\pm$ 0,033 $p_1 < 0,005$	0,67 $\pm$ 0,045 $p_2 < 0,05$
Активність глутатіонпероксидази у тканині нирок, мкмоль/мг білка	0,27 $\pm$ 0,027	0,21 $\pm$ 0,016	0,28 $\pm$ 0,009 $p_2 < 0,02$
Вміст HS-груп у тканині нирок, мкмоль/г	1,83 $\pm$ 0,131	1,18 $\pm$ 0,149 $p_1 < 0,01$	3,38 $\pm$ 0,237 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки: ГНН - гостра ниркова недостатність; МДА - малоновий альдегід;  $p_1$  - показник вірогідності різниць щодо даних у контролю;  $p_2$  - показник вірогідності різниць щодо даних за ГНН на відповідний термін експерименту.

Технічний результат: використання способу, що заявляється, дозволяє досягти помірного діуретичного та значного антиоксидатного ефекту при корекції гострої ниркової недостатності.

Джерела літератури:

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. Профілактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів //Вісник фармації. -2005. -№4 (44). – С.52-55.

2. Доказательная медицина. Ежегодный спровочник. Часть 1 /Под общей ред. С.Е. Башинского. -М: Медиа Сфера, 2005. -730с.

3. Лебедев А.А., Гребенева СВ. Изучение феномена резистентности к тиазидовому диуретику при острой почечной недостаточности //Экперим. и клин, фармакология. -1996. -Т.59, №5. –С.26-28.

4. Kwok M. H., Sheridan D. J. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure //BMJ. -2006. -Vol.333, N7565. -P.420.

5. Лот К. Основы физиологии почек. -М.: Научный мир, 2005. -290с.

6. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Мойбенко А.А. Использование метаболически активного препарата корвитина у больных острым инфарктом миокарда: влияние на ближайший и отдаленный прогноз //Клін. та експерим. патологія. -2004. -Т.3, №2. –С.32-34.

7. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину /О.А. Вигівська, М.І. Загородний, І.О. Горчакова, І.С. Чекман /Ліки. -2004. -№1-2. – С.8-12.