



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43214 (13) A

(51) 7 A61K37/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(21) 2001042399

(22) 10.04.2001

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Павловський Михайло Петрович, Оборін Олександр Миколайович, Зубачик Роман Михайлович

(73) Павловський Михайло Петрович, UA, Оборін Олександр Миколайович, UA, Зубачик Роман Михайлович, UA

(57) Засіб для лікування гострої печінкової недостатності, що містить лактопротеїн, який відрізняється тим, що додатково містить MM-706 при співвідношенні лактопротеїну та MM-706 1:3·10⁻⁸.

Винахід стосується медицини, зокрема хірургії та терапії і може бути використаний при лікуванні хворих з гострою печінковою недостатністю (ГПН) різного генезу.

Відомий препарат "Лактопротеїн" [1] для лікування гострої печінкової недостатності, який вводять одномоментно внутрішньовенно в дозі 10,0 мл на 1 кг ваги собаки в пізньому періоді важкого геморагічного шоку. Цей препарат виводить тварин із шоку, проте після трансфузії "Лактопротеїну", функції печінки продовжують погіршуватися, що призводить до загибелі всіх собак від прогресування гострої печінкової недостатності в різні строки спостереження.

В основу винаходу поставлено завдання відновлення функцій печінки, шляхом вдосконалення засобу для лікування гострої печінкової недостатності.

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб для лікування гострої печінкової недостатності, який містить лактопротеїн, згідно з винаходом, додатково містить MM-706, при співвідношенні лактопротеїну та MM-706 1:3·10⁻⁸.

Запропонований засіб збільшує печінковий кровообіг, захищає плазматичні мембрани гепатоцитів, зберігає їх ультраструктуру, шляхом регуляції гомеостазу внутрішньоклітинного Ca²⁺, збільшуючи рівні 3', 5'-циклічного аденозинмонофосфату і аденозинтрифосфату безпосередньо в печінковій тканині для нормалізації процесів гліколізу, глікогенолізу, синтезу глікогену, метаболізму ліпідів і активності транспортних Ca²⁺-, Na⁺-аденозинтрифосфатаз власне в органі, нівелювання ефектів дії катехоламінів, ангіотензину II, ТХА₂, простагландинів групи F, лейкотрієнів, фактору, що активує тромбоцити, інгібує адгезію і агрегацію тромбоцитів і дезагрегує сформовані тромби, проявляє антиоксидантну активність, стабілізує лізосомальні мембрани й інгібує гіперферментемію,

обумовлює збереження фагоцитуючої активності клітин Купфера, припиняє інтенсифікацію некротичних процесів в гепатоцитах і за рахунок цього відновлюються функції печінки, що сприяє виживанню тварин.

Засіб готують наступним чином.

Перед вживанням у флакон з лактопротеїном вводять новий стабільний синтетичний аналог ПГІ₂ (простацикліну) MM-706 /15,16,17,18,19,20-гексанор-13,14-дегідро-14-(1-циклогексил)-9а-метапростагландин І₂ (синтезований у відділенні біоорганічної хімії Інституту хімії (Таллін, Естонія) [2] у дозі 10,0 мл лактопротеїну на 1 кг ваги і 3·10⁻⁸ грама MM-706.

Наприклад: у флакон, який містить лактопротеїн 200,0 мл введено 6000,0 нг MM-706 при вазі тварини 20 кг.

Вага тварини	К-сть "Лактопротеїну"	К-сть "MM-706"
21 кг	210,0 мл	6300,0 нг
24 кг	240,0 мл	7200,0 нг
18,5 кг	185,0 мл	5550,0 нг
26 кг	260,0 мл	7800,0 нг
17 кг	170,0 мл	5100,0 нг
19 кг	190,0 мл	5700,0 нг
17,5 кг	175,0 мл	5250,0 нг

При виборі лікувальної дози MM-706 в дослідженнях керувалися даними літератури. Виходячи із чисельних досліджень, що стосуються використання ПГІ₂ або його стабільних синтетичних аналогів (айлопрост, CG-4204) при шоку різноманітної етіології (травматичний, геморагічний, ендотоксичний), доза цих речовин коливалася від 270,0 нг/кг до 350,0 нг/кг ваги лабораторних тварин (собаки, коти, щурі, миші, морські свинки). Трансфузії "Лактопротеїну" проводили згідно з інструкцією, одоб-

реною Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР від 8 червня 1987 року (реєстраційний № 87/771/3).

Приклад 1

У тварин першої групи (7 безпородних дорослих собак обох статей вагою $20,4 \pm 0,9$ кг) в результаті гострої крововтрати (об'єм крововтрати $31,6 \pm 0,7$ мл/кг) розвивався геморагічний шок з послідовною зміною всіх його періодів - раннього, відносної компенсації і пізнього. Лікування проводилося в пізньому періоді шоку через $7,0 \pm 1,4$ год. Після його індукції при АТ $30,0$ мм рт. ст. При цьому центральний венозний тиск (ЦВТ) і частота серцевих скорочень (ЧСС) складали відповідно - $0,9 \pm 0,3$ см вод. ст. і $216,6 \pm 12,3$ за 1 хв. Концентрації загального білірубину (ЗБ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз, молекул середньої маси (МСМ) і псевдохоліністерази (ПХЕ) в крові тварин цієї групи складали відповідно $3,30 \pm 0,31$ мкмоль/л, $1,06 \pm 0,12$ ммоль/л-год, $0,94 \pm 0,06$ ммоль/л-год., $77,32 \pm 8,40$ од./л, $0,225 \pm 0,016$ ммоль/л-год, $0,414 \pm 0,004$ у.о. і $140,72 \pm 3,92$ ммоль/л-год.

Введення запропонованого засобу супроводжувалося виходом всіх тварин із шоку, що вже через 1 год після лікування виражалось збільшенням АТ до $92,1 \pm 3,1$ мм рт. ст. і ЦВТ до $5,0 \pm 0,3$ см вод. ст. ($P < 0,001$), зменшенням ЧСС до $211,3 \pm 10,2$ за 1 хв ($P > 0,1$). При цьому спостерігалось швидке і стійке відновлення всіх вивчених показників функціональної активності печінки. Так, вміст МСМ і ПХЕ нормалізувалися вже через 1 год після лікування ($P > 0,1$), ЗБ - на 2-гу добу ($P > 0,1$), АлАТ і ЛФ - на 3-ю добу ($P > 0,1$), КФ - на 4-у добу ($P > 0,1$) і АсАТ на 6-у добу ($P > 0,1$) спостереження. Всі тварини цієї групи вижили.

Приклад 2

Друга контрольна група складалася з 7 безпородних дорослих собак різних статей вагою

$22,0 \pm 1,4$ кг у яких геморагічний шок моделювали вище описаним способом. Лікування здійснювали шляхом одноразових трансфузій гемокоректора "Лактопротейн" ($10,0$ мл/кг), які починали в пізньому періоді геморагічного шоку через $8,1 \pm 1,5$ год. Після крововтрати при АТ рівному $30,0$ мм рт. ст. При цьому ЦВТ і ЧСС складали відповідно - $0,3 \pm 0,3$ см вод. ст. і $217,7 \pm 7,5$ за 1 хв. Вміст ЗБ, АсАТ, АлАТ, ПХЕ, КФ, ЛФ і МСМ у крові тварин складали відповідно $3,43 \pm 0,23$ мкмоль/л, $1,00 \pm 0,14$ ммоль/л-год, $0,96 \pm 0,12$ ммоль/л-год, $137,33 \pm 3,38$ ммоль/л-год, $0,215 \pm 0,020$ ммоль/л-год, $69,38 \pm 5,64$ од./л та $0,418 \pm 0,009$ у.о.

Не дивлячись на виражений гемодинамічний ефект після трансфузії гемокоректора "Лактопротейн", що проявлявся підвищенням АТ та ЦВТ відповідно до $75,7 \pm 4,8$ мм рт. ст. та $4,7 \pm 0,3$ см вод. ст. ($P < 0,001$), зменшенням ЧСС до $198,8 \pm 8,0$ за 1 хв ($P > 0,1$) показники функцій печінки продовжували погіршуватися і всі тварини цієї групи загинули в різні строки спостереження від прогресуючої ГПН: через 3 доби - 1 собака, 4 доби - 2 собаки, 5 діб - 1 собака, 6 діб - 2 собаки і 7 діб - 1 собака.

В таблиці наведено показники функціональної активності печінки тварин двох груп, описаних у прикладах при використанні запропонованого засобу і засобу прототипу.

З таблиці видно, що в групі тварин першої групи, вже через 1 годину після лікування порівняно з другою групою тварин, відмічається суттєва різниця показників ЗБ, АсАТ, АлАТ, ПХЕ і через добу КФ, ЛФ, МСМ ($P < 0,05$). Надалі ця різниця збільшується.

Джерела інформації

1. Гематология и переливание крови. – Здоров'я, 1992. - С. 56-60.
2. Изв. АН Эстон. ССР. - 1989. - Т. 38. - № 1 - С. 58-59.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
