



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **102684**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 13/12 (2006.01)

B01D 61/24 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 05237**

(22) Дата подання заявки: **28.05.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.11.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.11.2015, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Колесник Микола Олексійович (UA),
Степанова Наталя Михайлівна (UA),
Аблогіна Олена Валеріївна (UA),
Король Леся Вікторівна (UA),
Мигаль Людмила Якимівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",
вул. Дегтярівська, 17-в, м. Київ, 04050 (UA)**

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ВУГЛЕВОДНИХ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

(57) Реферат:

Спосіб корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень у хворих на перитонеальному діалізі, що включає призначення α -ліпоевої кислоти у дозі 600 мг/д, причому застосування α -ліпоевої кислоти, яку призначають у вигляді 1,2 % розчину для інфузій у флаконах по 50 мл парентерально, крапельно, 1 раз на добу, протягом 14 діб з наступним переведенням хворого на пероральний прийом препарату у дозі 600 мг/д протягом наступних 6 тижнів, призводить до корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень (суттєвого зниження вмісту глюкози та малонового діальдегіду та суттєвого підвищення вмісту білків-антиоксидантів трансферину та церулоплазміну крові).

UA 102684 U

Спосіб належить до медицини, а саме до нефрології, та може бути використаний для підвищення ефективності лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються перитонеальним діалізом.

В Україні частка перитонеального діалізу у структурі методів ниркової замісної терапії у цілому порівняна з поширеністю у світі. Оптимізація лікування методом перитонеального діалізу відбувається завдяки технічному прогресу і накопиченню знань щодо фізіології очеревини, нейро-гуморальної регуляції артеріального тиску, вуглеводного обміну тощо. Порухення вуглеводного та ліпідного метаболізму є одним з основних ускладнень перитонеального діалізу асоційоване з неблагоприємним прогнозом у недіабетичній популяції хворих. Щоденне додаткове поглинання хворим 100-300 г глюкози, що міститься у діалізних розчинах (за традиційною прескрипцією постійного амбулаторного перитонеального діалізу) призводить до змін в очеревині, втрати перитонеальною мембраною ультрафільтраційної здібності та прогресування вищезазначених метаболічних порушень. Крім того, оксидативний стрес, викликаний глюкозовмісними розчинами для перитонеального діалізу відіграє важливу роль у патофізіології метаболічних розладів, включаючи порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Серед причин підвищення інтенсивності оксидативного стресу у таких пацієнтів є розвиток хронічного запалення, діабет, похилий вік та втрата деяких антиоксидантів через перитонеальну мембрану, завдяки концентраційному градієнту між плазмою та діалізними розчинами. За цих умов в організмі хворого активізуються вільнорадикальні процеси, збільшується їх продукція та зменшується антиоксидантний захист. Саме тому корекція вуглеводних та антиоксидантних порушень у хворих на перитонеальному діалізі дозволить збільшити виживання як самої методики лікування, так і пацієнтів.

Відомий спосіб корекції оксидативних порушень у хворих на перитонеальному діалізі (1) за допомогою перорального прийому Омега-3 жирних кислот в дозі 3000 мг/д протягом 12 тижнів, що приводить до зниження рівню тригліцеридів крові.

Недоліком способу є відсутність впливу Омега-3 жирних кислот на вуглеводний та ліпідний обмін хворих та недостатній позитивний антиоксидантний ефект.

Відомий також спосіб антиоксидантного лікування хворих на перитонеальному діалізі (2), що включає додаткове призначення N-ацетилцистеїну у дозі 600 мг 2 рази на день протягом 8 тижнів, що призводить до зниження інтерлейкіну-6 крові на фоні запропонованої терапії, що свідчить про суттєве зменшення запальної реакції.

Недоліками способу є відсутність очікуваного антиоксидантного ефекту препарату та будь-якого впливу на вуглеводний та ліпідний метаболізм.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування оксидативного стресу, хронічного запалення та білково-енергетичної недостатності у хворих на гемодіалізі (3), що включає призначення α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг/д протягом 8 тижнів, перорально, застосування якої дозволяє достовірно знизити показники перикисного окислення ліпідів та хронічного запалення.

Недоліками способу є застосування α -ліпоєвої кислоти у хворих на гемодіалізі та відсутність дослідження впливу на показники вуглеводного і ліпідного обміну хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень у хворих на перитонеальному діалізі, шляхом призначення α -ліпоєвої кислоти у вигляді 1,2 % розчину для інфузій у флаконах 50 мл (600 мг) парентерально, крапельно, 1 раз на добу, протягом 14 діб з наступним переведенням хворого на пероральний прийом препарату у дозі 600 мг/д протягом наступних 6 тижнів, що призводить до суттєвого антиоксидантного та гіпохолестеринемічного ефекту, нормалізує показники ліпідного профілю, знижує показники перикисного окислення ліпідів та хронічного запалення.

Відомо, що α -ліпоєва кислота має широкий спектр біологічної та фармакологічної дії. Серед основних її біологічних властивостей є поліпшення трансмембранного транспорту глюкози з активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів гліколізування білків, зниження концентрації жирних кислот у плазмі, пригнічення процесів ліполізу, зниження вмісту загального рівня холестерину і його ефірів в крові, збільшення рівня протеїнів у сироватці крові та попередження інгібування активності NO. Антиоксидантний ефект α -ліпоєвої кислоти обумовлений наявністю двох тілових груп у молекулі, а також здатністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо, запобігаючи його участі у процесах пероксидації. Останніми роками продемонстровано, що α -ліпоєва кислота не тільки має самостійний антиоксидантний потенціал, а й забезпечує потужну підтримку роботи інших антиоксидантних ланок в організмі.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень у хворих на перитонеальному діалізі, що включає призначення α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг/д, згідно з корисною моделлю, застосування α -ліпоєвої кислоти, яку призначають у

вигляді 1,2 % розчину для інфузій у флаконах по 50 мл парентерально, крапельно, 1 раз на добу, протягом 14 діб з наступним переведенням хворого на пероральний прийом препарату у дозі 600 мг/д протягом наступних 6 тижнів, призводить до корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень (суттєвого зниження вмісту глюкози та малонового діальдегіду, та суттєвого підвищення вмісту білків-антиоксидантів трансферину та церулоплазміну крові).

Запропонований спосіб виконують наступним чином: хворому, якому призначають перитонеальний діаліз, спочатку вводять 50 мл 1,2 % розчину α -ліпоєвої кислоти шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії у дозі 600 мг з середньою швидкістю, протягом 20-30 хвилин, далі проводять перитонеальний діаліз із застосуванням лікувальних діалізних розчинів. Препарат використовують 1 раз на добу протягом 14 діб, а з 15-ої доби призначають таблетовану форму α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг на добу протягом 6 тижнів. Препарат приймають вранці, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини, під час або після прийому їжі.

Інтенсивність оксидативних процесів оцінюють до та після двох місяців лікування шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) за реакцією з тіобар-бітуровою кислотою. Активність антиоксидантної системи захисту (АОЗ) оцінюють за вмістом у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП), що визначають за реакцією з п-фенілендіамін-дигідрохлоридом; трансферину (Тр) - за реакцією з залізо-амоній цитратом; загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів, що визначають за реакцією з індигокарміном.

Крім того, за допомогою автоматичного ферментативного аналізу в усіх пацієнтів визначають показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької й високої щільності, тригліцериди, розраховують показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (тригліцериди $\times 2,22/5$) та індекс атерогенності (загальний холестерин - холестерин ліпопротеїдів високої щільності / холестерин ліпопротеїдів високої щільності).

Апробація способу, що заявляється, проведена у відділі нефрології та діалізу ДУ "Інститут нефрології НАМІ України" у 20 пацієнтів, з хронічною хворобою нирок V стадії, яких лікують постійним амбулаторним перитонеальним діалізом не менше 3 місяців (медіана склала 14,4 [11,3-24]). Серед обстежених 17 (85 %) чоловіків та 3 (15 %) жінок. Вік хворих коливався від 32 до 67 років та у середньому становить $49,7 \pm 12,7$. Лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом здійснюють за стандартною прескрипцією 4-5 обмінів на добу з використанням 2,0 л розчину з вмістом глюкози 1,36 % і 2,27 % Пацієнтів, які перенесли перитоніт за останні 3 місяці, у дослідження не включають.

За результатами обстеження через 8 тижнів лікування спостерігають виражену позитивну динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів, а саме: достовірне зниження вмісту глюкози крові з $6,13 \pm 1,3$ до $5,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($p=0,04$), загального холестерину крові з $6,22 \pm 1,6$ до $5,3 \pm 1,4$ ммоль/л ($p=0,05$) та ліпопротеїдів низької щільності $2,8 \pm 0,7$ до $2,17 \pm 0,5$ ммоль/л ($p=0,002$). Вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності після лікування достовірно підвищувався - $1,02 \pm 0,3$ проти $1,3 \pm 0,18$ ммоль/л ($p=0,001$), що сприяло суттєво зниженню коефіцієнта атерогенності - $4,3 \pm 1,2$ проти $3,4 \pm 0,98$ ($p=0,01$).

Результати аналізу впливу α -ліпоєвої кислоти на показники оксидативного стресу демонструють достовірне зниження рівня малонового діальдегіду сироватки та зростання вмісту білків-антиоксидантів - церулоплазміну та трансферину у крові пацієнтів, що наведені в таблиці.

Таблиця

Показники оксидантно-антиоксидантного балансу крові пацієнтів
на перитонеальному діалізі у динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою

Показник	Умовно здорові донори (n=20)	До лікування (n=20)	Після лікування (n=20)	Статистичний показник Р
(M \pm SD)				
SH-групи _c (ммоль/л)	$2,22 \pm 1,4$	$1,31 \pm 0,29$	$1,95 \pm 0,68$	= 0,04
МДА _c (мкмоль/л)	$118,7 \pm 11$	$383,6 \pm 101,2$	$308,8 \pm 85,4$	= 0,02
МДА _e (мкмоль/л)	$554,2 \pm 49,5$	$567,2 \pm 105,5$	$527,9 \pm 157$	= 0,37
Me [Q25-Q75]				
ТР (ум. од)	5,0 [3-5,85]	1,65 [0,9-2]	4,2 [2,5-7,7]	= 0,002
ЦП (г/л)	21,8 [19-2,1]	9,1 [6,9-10,4]	34,2 [28-41,1]	< 0,0001

Наводимо приклади застосування запропонованого способу.

Приклад 1. Хворий Павло М., 72 роки, амб. карта № 9. Діагноз: Хронічна хвороба нирок УД стадії: гломерулонефрит, перитонеальний діаліз (з 27.11.13). Артеріальна гіпертензія. Анемія. До початку лікування методом перитонеального діалізу (2013 рік), рівень загального холестерину крові становив 5,8 ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності - 2,5 ммоль/л, індекс атерогенності - 3,6. Після лікування діалізами розчинами, що містять глюкозу, вміст зазначених показників склав: 6,8 ммоль/л, 2,9 ммоль/л та 4,1 відповідно. Після застосування способу, що заявляється, визначено суттєве зниження вмісту глюкози крові до 5,8 з 6,7 ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності до 1,9 ммоль/л, індексу атерогенності до 2,5. Зазначене врегулювання вмісту глюкози та показників ліпідного обміну дозволило знизити ризик серцево-судинних подій у хворого та гальмувати розвиток периферичної полінейропатії.

Рівень малонового діальдегіду сироватки крові пацієнта знизився у динаміці лікування з 450 до 244,3 мкмоль/л, тоді як вміст церулоплазміну крові підвищився з 9,1 до 48,3 г/л, вміст трансферину крові підвищився з 3,1 до 4,2 ум. од., що свідчить про виражений антиоксидантний ефект застосованого способу.

Приклад 2. Хворий Микола Д., 55 років, амб. карта № 13. Діагноз: Хронічна хвороба нирок УД стадії: гломерулонефрит, перитонеальний діаліз (з 17.11.10). Артеріальна гіпертензія. Анемія. При застосуванні запропонованого способу знизились рівні загального холестерину крові з 7, до 5,65 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності з 3,57 до 2,1 ммоль/л, індексу атерогенності з 6,7 до 3,5, а також знизилась інтенсивність оксидативного стресу за рахунок зниження вмісту малонового діальдегіду сироватки з 592 до 167,2 мкмоль/л та підвищення рівня церулоплазміну з 3,3 до 22,14 г/л та рівня трансферину крові з 2,9 до 4,0 ум. од., що також свідчить про виражений антиоксидантний ефект застосованого способу.

З наведених прикладів видно, що застосування способу, що пропонується, дозволяє досягти потужного гіпохолестеринемічного ефекту, суттєво знизити рівень атерогенних ліпопротеїдів крові, що сприяє зростанню антиатерогенних ліпопротеїдів та призводить до значного зниження індексу атерогенності. Запропонований спосіб нормалізує процеси пероксидації та підвищує активність антиоксидантної системи.

Таким чином, застосування запропонованого способу, а саме призначення хворим, які лікуються перитонеальним діалізом, α -ліпоєвої кислоти, поліпшує ефективність лікування шляхом нормалізації процесів окиснення глюкози, пригнічення процесів ліполізу та корекції вуглеводних порушень, унаслідок чого зменшуються прояви периферичної полінейропатії та ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, продовжується час функціонування методики перитонеального діалізу.

Джерела інформації:

1. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on oxidative stress in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients /Shahram Taheri, Nooshin Keyvandarian, Firouzeh Moeinzadeh et al. //Adv Biomed Res. - 2014. - V.3. - 143.

2. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study /Marcelo M. Nascimento, Mohamed E. Suliman, et al. //Perit. Dial. Int. - 2010. - V. - 30. - P. 336-342.

3. Effect of Alpha-Lipoic Acid and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and Malnutrition in Hemodialysis Patients /Afsane Ahmadi, Negin Mazooji, Jamshid Roozbeh, [et al.] //IJKD. - 2013. - V.7. - P. 461-467.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень у хворих на перитонеальному діалізі, що включає призначення α -ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг/д, який **відрізняється** тим, що застосування α -ліпоєвої кислоти, яку призначають у вигляді 1,2 % розчину для інфузій у флаконах по 50 мл парентерально, крапельно, 1 раз на добу, протягом 14 діб з наступним переведенням хворого на пероральний прийом препарату у дозі 600 мг/д протягом наступних 6 тижнів, призводить до корекції вуглеводних та антиоксидантних порушень (суттєвого зниження вмісту глюкози та малонового діальдегіду та суттєвого підвищення вмісту білків-антиоксидантів трансферину та церулоплазміну крові).