



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53210 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61P 9/00  
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ КАПІЛЯРНИХ КРОВОТЕЧ У ДІТЕЙ СИРОПОМ "ФІТОЕТАВІТ"

1

(21) u201004483

(22) 16.04.2010

(24) 27.09.2010

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ, НЕМЯТИХ ОКСАНА ДМИТРІВНА, КУЛДИРКАЄВА КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

(73) ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ, НЕМЯТИХ ОКСАНА ДМИТРІВНА, КУЛДИРКАЄВА КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

(57) Спосіб фармакокорекції капілярних кровотеч, який відрізняється тим, що як фармакокоригуючий засіб шурам та морським свинкам з Р- та С, Р-

2

вітамінною недостатністю три рази на добу перорально вводять сироп "Фітоетавіт", що містить рослинну сировину - свіжовичавлений сік смородини чорної, етамзилат та фармацевтично прийнятні носії (цукор, кислота лимонна) у такому співвідношенні, мас. %:

Сік смородини чорної	40,00
Етамзилат	5,00
Кислота лимонна	0,2
Цукор	54,00
Вода очищена	решта

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до лікарських засобів, які володіють капілярно-розміцнюючою дією.

Актуальною проблемою сучасної медицини залишається пошук та розробка засобів адекватної фармакокорекції капілярних кровотеч: геморагічні прояви сьогодні посідають питому вагу серед окремих захворювань, а також в спектрі клінічних симптомів численних патологій, на фоні яких з'являється схильність до кровотеч і крововиливів, обумовлених порушенням проникності гемато-паренхиматозних бар'єрів та зниженням резистентності капілярів. Морфо-функціональні перетворення судинної стінки є наслідком ряду численних інфекційних, запальних, токсико-алергічних процесів, а також функціональних зсувів в центральній нервовій, кровоносній та ендокринній системах.

Особливо гострою означена проблема представляється для педіатрії: у 20% дітей в нашій країні відмічаються рецидивні носові кровотечі, що виникають навіть без видимих травм. В неонатології геморагічний синдром (ГС) є найтяжчим ускладненням, частота якого коливається від 15 до 25% та призводить до ранньої смертності та інвалідизації дітей [2, 6, 9, 10, 11, 12, 14].

Незважаючи на значне збагачення арсеналу лікарських засобів, на вітчизняному ринку відмічається повна відсутність специфічних лікарських форм для педіатрії, що є підґрунтям для створення нових вітчизняних препаратів, здатних не тільки

зміцнювати капіляри, а також коригувати окисно-відновний гомеостаз.

Мета корисної моделі - експериментально розробити високоефективний та безпечний засіб для лікування та профілактики капілярних кровотеч в педіатричній практиці.

Розроблений спосіб фармакотерапії зниженої резистентності судинної стінки базується на триразовому пероральному введенні протягом двох тижнів з моменту закінчення моделювання ламкості капілярів сиропу „Фітоетавіт”, що містить рослинну сировину - свіжовичавлений сік смородини чорної, етамзилат та фармацевтично прийнятні носії (цукор, кислота лимонна) у такому співвідношенні, мас. %:

Сік смородини чорної	40,00
Етамзилат	5,00
Кислота лимонна	0,2
Цукор	54,00
Вода очищена	решта

Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається у тварин через 14 діб на фоні Р (шури) - та С,Р (морські свинки) - дефіцитної дієти (молочно-вівсяний корм). Сироп „Фітоетавіт” тварини отримували в дозі 45 (шури) та 29мг/кг (морські свинки). Доза референтного препарату (аскорутин) запозичена з літературних джерел.

Досліди проведені на статеві незрілих (1 міс) шурах масою 40-50г та гладкошерстих морських

(19) UA (11) 53210 (13) U

свинках (1,5міс) масою 300-310г. Тварини були поділені на 4 групи: першу групу склали інтактні щури та свинки, другу - контрольні (підвищена ламкість капілярів + вода очищена), третю - референтні (підвищена ламкість капілярів + аскорутин) та четверту - дослідні тварини (підвищена ламкість капілярів + оригінальний сироп).

З метою експериментального підтвердження фармакотерапевтичної ефективності оригінального сиропу за умов даного патологічного стану, нами був використаний комплексний методичний підхід із застосуванням цілої низки біохімічних та фармакологічних методів дослідження.

Для вивчення капіляропротекторної дії оригінального дитячого сиропу проводили пробу Нестерова шляхом створення на ділянці шкіри щурів та морських свинок негативного тиску (0,06МПа) з наступним визначенням кількості петихій [1].

Прооксидантний профіль організму щурів та морських свинок із зниженою резистентністю су-

динної стінки оцінювали за вмістом в крові та печінці первинних - дієнових кон'югати та кінцевих продуктів ліпідперекислення, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти) [7, 8].

Про стан основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму (АОС) судили за активністю основних компонентів ферментативної ланки - супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а також за рівнем глутатіону відновленого [3, 4, 13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням спеціально розробленої комп'ютерної програми "Statgraphics".

Отримані дані щодо капіляропротекторної дії вивчаемого сиропу представлені в таблиці 1. Як видно з таблиці, формування патологічного стану реалізується підвищенням ламкості та проникності капілярів та відображається в збільшенні кількості петихій у шкірі контрольних тварин в моделюємих умовах більше, ніж на 100%.

Таблиця 1

Вплив сиропу „Фітоетавіт” на резистентність капілярів тварин в умовах Р- та С,Р-вітамінної недостатності (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Кількість петихій					
		Момент закінчення моделювання патології		7 днів лікування		14 днів лікування	
		Щури	Морські свинки	Щури	Морські свинки	Щури	Морські свинки
Інтактна	M±m	10,67±1,17	8,17±0,79	10,0±0,58	7,33±0,71	9,8±0,79	7,83±0,79
Контрольна	M±m P <sub>1</sub>	20,7±0,95 <0,001	26,33±1,17 <0,001	24,33±0,95 <0,001	65,83±7,53 <0,001	26,17±0,6 <0,001	95,0±1,21 <0,001
Референтна	M±m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub>	21,5±1,43 <0,002 >0,05	29,67±1,38 <0,001 >0,05	16,33±0,49 <0,001 <0,001	16,17±1,8 <0,01 <0,001	10,0±0,58 >0,05 <0,001	11,5±1,15 >0,05 <0,001
Дослідна	M±m P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub>	20,5±1,26 <0,002 >0,05 >0,05	29,0±1,63 <0,001 >0,05 >0,05	15,33±0,56 <0,001 <0,001 >0,05	14,83±0,83 <0,001 <0,001 >0,05	9,67±1,12 >0,05 <0,001 >0,05	7,17±0,87 >0,05 <0,001 <0,02

Прим.: Р<sub>1</sub> - достовірність у порівнянні з інтактною групою тварин

Р<sub>2</sub> - достовірність у порівнянні з контролем

Р<sub>3</sub> - достовірність у порівнянні з референтною групою тварин

Порівняльний аналіз отриманих показників дозволяє стверджувати про наявність у пропонованого засобу вираженої капіляррозміцнюючої активності. Так, кількість геморагій після тижневого курсу лікування зменшилась на 37% у щурів та 77% у морських свинок, а після 14-дб терапії - на 63% та 92% у щурів та морських свинок, відповідно. При цьому варто зазначити, що „Фітоетавіт” за

протекторною дією значно перевершує референтний препарат.

Дані щодо вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу свідчать, що в моделюємих умовах експерименту відмічається різка активація процесів утворення та накопичення продуктів ліпопероксидації, що проявляється у зростанні вмісту ДК та ТБК-реактивів (див.табл. 1).

Таблиця 1

Вплив оригінального препарату на динаміку накопичення продуктів ПОЛ у крові та печінці тварин в умовах Р- та С,Р-вітамінної недостатності (n=6)

Група тварин	Стат. показник	ТБК-реактанти (нмоль/л)		Дієнові кон'югати (ммоль/л)
		Кров	Печінка	
Щури				
Інтактна	M±m	77,7±6,48	50,21±4,66	0,25±0,02
Контрольна	M±m	120,2±1,16	64,36±1,73	0,41±0,02
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,02	<0,002
Референтна	M±m	81,37±3,45	57,36±5,79	0,34±0,03
	P <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	>0,05	>0,05
Дослідна	M±m	80,46±4,11	52,04±7,28	0,32±0,01
	P <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	<0,02
	P <sub>2</sub>	<0,001	>0,05	<0,02
	P <sub>3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
Морські свинки				
Інтактна	M±m	48,8±0,51	74,2±3,04	0,42±0,022
Контрольна	M±m	63,90±0,57	92,5±1,02	0,61±0,03
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,002	<0,002
Референтна	M±m	55,80±0,31	68,00±0,9	0,45±0,005
	P <sub>1</sub>	<0,001	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,002
Дослідна	M±m	49,57±0,63	73,2±0,71	0,27±0,06
	P <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,002
	P <sub>3</sub>	<0,001	<0,02	<0,05

прим.: P<sub>1</sub> - достовірність у порівнянні з інтактною групою тварин

P<sub>2</sub> - достовірність у порівнянні з контролем

P<sub>3</sub> - достовірність у порівнянні з референтною групою тварин

Як видно з таблиці, в контрольній групі тварин рівень первинних продуктів ліпідперекислення, що мають у своїй структурі подвійні ненасичені зв'язки, достовірно підвищується (P<0,002) в порівнянні з інтактною серією тварин, в той час як у референтній та дослідній групах величина даного показника наближається до значень, отриманих у інтактних щурів та свинок.

Відносно динаміки накопичення ТБК-реактантів у експериментальних тварин також відмічається подібна динаміка: порівняно високий

рівень в контрольній групі на фоні істотного зменшення значень рівня кінцевих продуктів ПОЛ в референтній та дослідній серіях, що вказує на виражену здатність вивчаемого препарату попереджувати накопичення первинних та кінцевих продуктів ПОЛ.

Результати щодо вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в площині рівня та активності основних компонентів АОС представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив сиропу на динаміку активності та рівня основних компонентів антиоксидантної системи у тварин в умовах Р- та С,Р-вітамінної недостатності (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Каталаза (кат/л)		СОД (умовні одиниці)		Глутатіон відновлений (мкмоль/л)	
		Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
Щури							
Інтактна	M±m	67,80±1,07	40,40±3,31	54,97±2,25	39,33±2,27	42,00±1,77	45,33±2,06
Контрольна	M±m	124,92±1,98	59,80±4,47	42,70±2,15	31,61±0,87	31,33±3,53	37,42±0,77
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,02	<0,01	<0,02	<0,05	<0,02
Референтна	M±m	94,97±7,98	55,67±4,72	49,67±3,67	37,78±1,70	38,83±2,12	38,17±1,62
	P <sub>1</sub>	<0,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	P <sub>2</sub>	<0,02	>0,05	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 2

Група тварин	Стат. показник	Каталаза (кат/л)		СОД (умовні одиниці)		Глутатіон відновлений (мкмоль/л)	
		Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
Щури							
Дослідна	M±m	86,08±2,48	38,35±2,68	48,25±4,41	38,6±2,25	38,50±3,03	40,50±1,66
	P <sub>1</sub>	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	<0,002	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>3</sub>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Морські свинки							
Інтактна	M±m	45,07±0,755	51,24±1,05	40,64±0,83	68,64±2,95	25,42±1,52	35,33±1,56
Контрольна	M±m	103,96±0,7	84,36±2,00	28,76±0,53	40,58±6,16	22,73±1,15	27,00±1,9
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,002	>0,05	<0,002
Референтна	M±m	89,92±2,53	74,15±1,67	35,74±0,324	64,10±3,89	27,5±0,63	33,92±1,93
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,002	<0,002	<0,001	<0,02	<0,02	<0,02
Дослідна	M±m	62,09±0,83	69,93±7,45	40,67±0,78	57,89±2,64	28,75±1,31	41,75±1,02
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,02
	P <sub>2</sub>	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	<0,02	<0,001
	P <sub>3</sub>	<0,001	>0,05	<0,02	>0,05	>0,05	<0,02

Прим.: P<sub>1</sub> - достовірність у порівнянні з інтактною групою тваринP<sub>2</sub> - достовірність у порівнянні з контролемP<sub>3</sub> - достовірність у порівнянні з референтною групою тварин

Отримані дані вказують, що в контрольній групі щурів та морських свинок спостерігається достовірне збільшення активності каталази (P<0,001) у вивчаємих біосубстратах порівняно з інтактними тваринами. Введення ж оригінального капілярпро-  
 тектору реалізується збереженням активності фермента, що проявляється зменшенням величин показника в дослідній серії на 31% та 36% у щурів та на 40% та 17% у морських свинок в сироватці крові та печінці, відповідно.

З таблиці видно, що вплив вивчаємої патології проявляється суттєвою інактивацією СОД в контрольній серії. Звертає на себе увагу, що застосування оригінального сиропу попереджає зсуви активності ензиму та сприяє збереженню останньої на 13% та 22% у щурів та 41% та 43% у морських свинок в сироватці та печінці, відповідно.

Дослідження впливу сиропу „Фітоетавіт” на рівень компоненту неферментативного ланцюгу АОС - глутатіону відновленого дозволяє дійти висновку про протекторну дію препарату, що реалізується попередженням падіння вмісту глутатіону у дослідних тварин в моделюємих умовах експерименту.

Вивчення переокисної резистентності еритроцитів на фоні сформованої патології вказує на різке та достовірне збільшення відсотку гемолізованих еритроцитів в контрольній серії, що перевищує значення показника інтактних тварин.

Звертає на себе увагу істотне (55 і 28 % відповідно) пригнічення гемолізу в дослідних групах тварин на фоні гострої нестачі вітамінів С та Р в організмах щурів та морських свинок.

Таблиця 3

Вплив сиропу на резистентність мембран еритроцитів тварин в умовах Р- та С вітамінної недостатності (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Щури	Морські свинки
Інтактна	M±m	25,48±1,94	51,21±1,12
Контрольна	M±m	58,77±3,73	73,92±1,54
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001
Референтна	M±m	22,67±1,05	49,35±1,44
	P <sub>1</sub>	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001

Продовження таблиці 3

Група тварин	Стат. показник	Щури	Морські свинки
Дослідна	M±m	26,12±1,70	53,44±5,24
	P <sub>1</sub>	>0,05	>0,05
	P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001
	P <sub>3</sub>	>0,05	>0,05

Прим.: P<sub>1</sub> - достовірність у порівнянні з інтактною групою тваринP<sub>2</sub> - достовірність у порівнянні з контролемP<sub>3</sub> - достовірність у порівнянні з референтною групою тварин

## Висновок:

Застосування сиропу „Фітоетавіт” з терапевтичною метою сприяє зміцненню капілярів. Варто зазначити, що капілярозміцнюючий ефект оригінального сиропу переважає подібний у референтного препарату - аскорутину.

З іншого боку, проявляється його антиоксидантна активність у вивчаємих умовах, що реалізується попередженням накопичення первинних та кінцевих продуктів ПОЛ, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою, а також збереженням фонду та активності основних компонентів антиоксидантної системи.

## Джерела інформації:

1. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. - Киев, 1976. - 260 с.

2. Жданович О. І. До патогенезу порушень гемостазу в новонароджених // Лікарська справа. - 2001. - № 2. - С. 86-88.

3. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18

4. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалев Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. - 1990. - № 2. - С. 88-91.

5. Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.

6. Свирип П. В., Филин В. А., Ларина Л. Е. Сравнительная эффективность различных схем профилактического лечения спонтанных рециди-

вирующих носовых кровотечений у детей // Педиатрия. - 2007. - № 3 (86). - С. 68-72.

7. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии: Под ред. Ореховича В. И. - М.: Медицина, 1977. - С. 64-65

8. Стальная И. Д., Гаршвили Г. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии: Под ред. Ореховича В. И., - М.: Медицина, 1977. - С. 57-59

9. Чистякова В. Ю. Гемостазиологический ка-тамнез: клинико-лабораторные характеристики у детей, перенесших внутримозговые кровоизлияния в перинатальном периоде; Автореф. дис ... канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2006. - 32 с.

10. Caldwell J. M., Ziglar M. M. Haemorrhagic Shock in Children: Understanding the underlying mechanisms of shock syndrome // American Journal of Nursing. - 2001, Vol. 101. - P. 25-27.

11. Chiche G. Thomas, S. Severe hemorrhagic syndrome due to similarity of drug names // European Journal of Internal Medicine. - 2008, Vol. 19 (2). - P. 135-136.

12. Martin J.S. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy // European Journal of Internal Medicine. - 2009, Vol. 23 (2). - P. 49-59.

13. Sedluek J., Lindsay H. Estimation of total protein sound and nonprotein sulphhydryl group in tissue with Ellman's reagent // Analyt. Biochem. - 1969. - Vol. 25. - Vol 1. - P. 192-205

14. Svirin P., Shiller E. The aspects of pathogenesis of the spontaneous recurring nose bleedings in children // XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. - Washington, 1999. - P. 419.