



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **91545**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 5/38 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 00739**

(22) Дата подання заявки: **27.01.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2014, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Зеленюк Володимир Георгійович (UA),
Заморський Ігор Іванович (UA),
Горошко Олександра Мар'янівна (UA)**

(73) Власник(и):

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Чернівецька
обл., 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом використання стандартних методів лікування, причому додатково застосовують препарат аторвастатин, який вводять у шлунок за допомогою зонда щоденно у дозі 20 мг/кг в суспензії (стабілізатор - крохмаль в дозі 1 г на 100 мл) в об'ємі 10 мл/кг впродовж всього періоду розвитку гострої ниркової недостатності.

UA 91545 U

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

Гостра ниркова недостатність (ГНН) є частим небезпечним для життя синдромом, смертність від якого залишилася на рівні близько 45 % протягом трьох останніх десятиліть, незважаючи на досягнення медицини (Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность: руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 40-49). У зв'язку зі цим триває дослідження нефропротекторних ефектів у лікарських засобів, які доцільно використовувати для патогенетичної корекції цього синдрому, що визначає актуальність проблеми та її важливість для практичної і теоретичної медицини.

Лікувальна програма ГНН, затверджена клінічним протоколом надання медичної допомоги (наказ МОЗ № 430 від 03.07.2006 р.), включає усталені в практиці методи: інфузійну, антибактеріальну, глюкокортикоїдну, реокорегуючу, десенсибілізуючу терапії, ентеросорбцію та стимуляцію діурезу. Проте, наведені заходи не завжди є ефективними, що підтверджують дані доказової медицини, які вказують на відсутність значної різниці між рівнями виживаності чи відновлення функцій нирок (Хилтон Р. Острая почечная недостаточность / Реферативный журнал. - 2007. - № 23. - С. 1727-1733).

Одним із консервативних методів лікування ГНН є терапія діуретиками, яка широко застосовується на ранній стадії ГНН (Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агенство", 2011. - С. 55). Використовують петльові діуретики внутрішньовенно у великих дозах, що сприяє трансформації олігуричної стадії ГНН у неолігуричну, усуває гіпергідратацію, гіперкаліємію і порушення кислотно-основної рівноваги, скорочуючи тривалість ГНН, зменшує потребу у діалізуному лікуванні і прискорює відновлення функції нирок. У той же час доцільність та безпека застосування діуретиків остаточно не доведена. (Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность: руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 78-79). Так, введення фуросеміду може погіршувати кінцевий результат терапії у хворих з гострим некрозом ниркових канальців призводити до зменшення об'єму позаклітинної рідини, збільшення виділення альдостерону та втрати іонів калію, у високих дозах - до ототоксичності (Kwok M.H., Sheridan D.J. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure // BMJ. - 2006. - Vol. 333, N 7565. - P. 420). Крім того, діуретики не впливають на патогенетичні ланки розвитку ГНН, а саме на: ішемію та гіперперфузію, ендотеліальну дисфункцію, імунну відповідь, регенерацію канальцевого епітелію, запальні процеси, про- та антиоксидантний баланс (Николаев А.Ю. Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. / А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО "Издательство "Медицинское информационное агенство", 2011. - С. 24-62).

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом призначення лікарських засобів із комплексним впливом на різні ланки патогенезу ГНН, а саме із діуретичною, протизапальною, антиоксидантною і гіполіпідемічною діями.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування препарату аторвастатин, який вводять щоденно впродовж всього періоду розвитку гострої ниркової недостатності. Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є те, що для корекції ГНН використовується лікарський засіб, який сприяє виведенню рідини з організму за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації. До істотних ознак, що характеризують відмінність запропонованої моделі, належать: наявність вираженого корегуючого впливу на процеси пероксидації ліпідів, помірний діуретичний ефект, здатність зменшувати протеїнурію, відсутність вираженого токсичного ефекту у запропонованій дозі.

Використання рекомендованого способу корекції ГНН підтверджується експериментальними даними, одержаними у власних дослідженнях.

Дослідження проводили на 21 нелінійному статевозрілому білому щурі (масою 120-180 г), які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 3 групи (n=7): I - контрольна група (інтактні); II - група нелікованих тварин, у яких моделювали рабдоміолітичну ГНН введенням 50 % розчину гліцеролу внутрішньом'язово у дозі 10 мл/кг (Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: Методичні рекомендації ДФУ України / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. - К., 2009. - С. 9-10.); III - група тварин, яким протягом 7 днів вводили аторвастатин у дозі 20 мг/кг внутрішньошлунково в 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії препарату на 100 г маси тіла.

Використання препарату аторвастатин у дозі 20 мг/кг призвело до збільшення діурезу на 28 %, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 2,9 разу, зменшення вмісту білка у сечі у 1,8 разу та втрати іонів натрію із сечею на 52 % порівняно із показниками у групі тварин із нелікованою ГНН (табл. 1).

5

Таблиця 1

Показники функціонального стану нирок щурів при введенні аторвастатину на тлі експериментальної гострої ниркової недостатності ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Експериментальна патологія	Аторвастатин, 20 мг/кг
Діурез, мл/2 год.	3,95 \pm 0,1	2,81 \pm 0,16 $p \leq 0,005$	3,60 \pm 0,17 $p_1 \leq 0,01$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	421,86 \pm 37,68	145,62 \pm 14,43 $p \leq 0,001$	421,92 \pm 42,09 $p_1 \leq 0,001$
Концентрація білка в сечі, г/л	0,035 \pm 0,003	0,081 \pm 0,005 $p \leq 0,001$	0,044 \pm 0,004 $p_1 \leq 0,005$
Екскреція іонів натрію, ммоль/2 год.	4,81 \pm 0,6	7,03 \pm 0,51 $p \leq 0,05$	4,61 \pm 0,56 $p_1 \leq 0,001$

Примітки: p - вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;

p_1 - вірогідність різниці з даними групи тварин із нелікованою експериментальною ГНН без введення аторвастатину.

Застосування аторвастатину при ГНН є обґрунтованим у зв'язку із його здатністю зменшувати вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які можуть внаслідок окиснення чи глікозилювання модифікуватися (МЛПНЩ). МЛПНЩ стимулюють секрецію моноцитами/макрофагами підвищеної кількості цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), які провокують адгезію лейкоцитів та моноцитів до ендотелію, що супроводжується інтенсивним синтезом і секрецією ендотеліальними клітинами сполук, що мають прокоагулянтний потенціал, підвищуючи ризик тромбоутворення (Атрощенко Е.С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. - 2004. - № 3. - С. 59-66).

Плейотропні властивості аторвастатину реалізуються також у здатності збільшувати біодоступність NO, який, як скавенджер супероксид-аніонів, вступає в антагонізм із активними формами кисню, виявляючи антиоксидантні властивості (Tandon V. Pleiotropic effects of statins / V. Tandon, G. Vano, V. Khajuria [et al.] // Indian J. Pharmacol. - 2005. - Vol. 37, Iss. 2. - P. 77-85.).

За одержаними за результатами проведених нами експериментів вплив аторвастатину на процеси оксидативного стресу реалізувався у вираженому корегувальному впливі на інтенсивність утворення прооксидантів у тканині нирок щурів (вміст ТБК-реактантів зменшився на 68 %, окисної модифікації білків - на 13 %) та нормалізації функціонування антиоксидантної системи (активність глутатіонпероксидази зростала на 11 %, активність каталази зменшувалась на 21 %, збільшення вмісту сполук із HS-групами на 12 %) (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив аторвастатину на прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів на тлі експериментальної гострої ниркової недостатності ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Експериментальна патологія	Аторвастатин, 20 мг/кг
Вміст ТБК-реактивів у тканині нирок, мкмоль/г	28,75 \pm 1,76	49,92 \pm 1,07 $p \leq 0,001$	29,67 \pm 1,86 $p_1 \leq 0,001$
Вміст окисної модифікації білків у тканині нирок, о.о.г./г білка	17,16 \pm 0,28	19,56 \pm 0,26 $p \leq 0,001$	17,26 \pm 0,47 $p_1 \leq 0,005$
Активність глутатіонпероксидази у тканині нирок, нмоль/хв*мг білка	324,70 \pm 8,24	271,37 \pm 6,33 $p \leq 0,005$	312,51 \pm 10,43 $p_1 \leq 0,05$
Активність каталази у тканині нирок, мкмоль/хв*мг білка	4,82 \pm 0,23	6,01 \pm 0,39 $p \leq 0,05$	4,96 \pm 0,13 $p_1 \leq 0,05$
Вміст HS-груп у тканині нирок, мкмоль/г	7,45 \pm 0,22	6,73 \pm 0,19 $p \leq 0,05$	7,53 \pm 0,38

Примітки: p - вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;

p_1 - вірогідність різниці з даними групи тварин із nelaкованою експериментальною ГНН без введення аторвастатину.

- 5 У лікованих аторвастатином тварин досліджували активність креатин-фосфокінази (КФК) у плазмі крові для встановлення міотропного впливу препарату, що дозволило продемонструвати безпечність вибраної дози, оскільки підвищена на 40 % внаслідок травмуючої дії гліцеролу активність КФК зменшувалась до вихідних показників при застосуванні аторвастатину, що вказує на відсутність міотоксичної дії препарату у вибраній дозі та режимі введення (табл. 3).

Таблиця 3

Активність креатинфосфокінази щурів при введенні аторвастатину на тлі експериментальної гострої ниркової недостатності ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Експериментальна патологія	Аторвастатин, 20 мг/кг
Активність креатинфосфокінази, мккат/л	0,80 \pm 0,03	1,12 \pm 0,03 $p \leq 0,005$	0,81 \pm 0,02 $p_1 \leq 0,005$

Примітки: p - вірогідність різниці з даними групи інтактного контролю;

p_1 - вірогідність різниці з даними групи тварин із nelaкованою експериментальною ГНН без введення аторвастатину.

- 10 Таким чином, використання препарату аторвастатин для корекції гострої ниркової недостатності є більш ефективним, ніж використання стандартної методики лікування, тому що запропонований метод забезпечує збільшення діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, зменшує протеїнурію у експериментальних тварин, впливаючи на один із універсальних механізмів ушкодження нефроцитів та порушення ниркового кровотоку - пероксидне окислення ліпідів. Той факт, що для корекції гострої ниркової недостатності вперше застосований препарат аторвастатин забезпечує даній корисній моделі відповідність критерію "суттєві відмінності".

- 15 До істотних ознак, що характеризують корисну модель, належить: використання препарату аторвастатин з метою корекції гострої ниркової недостатності, за допомогою чого, на відміну від прототипу, досягається усунення вищевказаних недоліків, за яким вказані позитивні ефекти не спостерігаються.

- 20 Технічний результат, якого можна досягти при здійсненні корисної моделі, полягає у помірному діуретичному та значному антиоксидантному ефекті аторвастатину при корекції ГНН.

- 25 Таким чином, застосування запропонованого способу в експериментальних тварин дає можливість підвищити ефективність лікування ГНН, що вказує на відповідність цієї корисної моделі критерію "позитивний ефект".

- 5 Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак і технічним результатом полягає в тому, що корекція ГНН з використанням препарату аторвастатин приводить до покращення функціональної активності нирок та чинить ренопротективну дію, що забезпечує виявлення нових технічних властивостей корисної моделі з підвищенням ефективності лікування патологічного процесу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб корекції гострої ниркової недостатності шляхом використання стандартних методів лікування, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують препарат аторвастатин, який вводять у шлунок за допомогою зонда щоденно у дозі 20 мг/кг в суспензії (стабілізатор - крохмаль в дозі 1 г на 100 мл) в об'ємі 10 мл/кг впродовж всього періоду розвитку гострої ниркової недостатності.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601