



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92642** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 03256	(72) Винахідник(и): Дубоссарська Зінаїда Михайлівна (UA), Дука Юлія Михайлівна (UA), Ширінкіна Натал'я Констянтинівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.08.2014	(73) Власник(и): Дубоссарська Зінаїда Михайлівна, вул. Херсонська, 9-а, м. Дніпропетровськ, 49101 (UA), Дука Юлія Михайлівна, вул. Баумана, 10, кв. 37, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Ширінкіна Натал'я Констянтинівна, вул. Рогальова, 21, кв. 5, м. Дніпропетровськ, 49044 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	(74) Представник: Білозуб Володимир Володимирович, реєстр. №280

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇН-ІНДУКОВАНОЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ПЕРЕВАЖНО У ВАГІТНИХ

(57) Реферат:

Спосіб корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, включає вплив вітамінами В₆, В₁₂ і фолієвою кислотою. Додатково застосовують тівортіну аспартат як донатор оксиду азоту у дозі по 100 мл впродовж 7 днів внутрішньовенно, краплинно, надалі - пероральним шляхом, з розрахунку по 5 мл, 4 рази на добу, впродовж 14 днів, вплив вітамінами В₆, В₁₂ заміщують застосуванням нейрорубін-форте лактабу як комплексом вітамінів групи В, по 1 пігулці на добу, а фолієву кислоту вводять у кількості 10 мг на добу, доводячи тривалість комплексного впливу до 2 курсів, у період з 12 по 14, та з 18 по 20 тижні вагітності.

UA 92642 U

Корисна модель належить до використання терапевтичної активності лікарських препаратів, які утримують органічні активні інгредієнти, здебільшого тіаміни (вітамін В₁), піридоксини (вітамін В₆), ціанокобаламіни (вітамін В₁₂), амінокислоти та/ або їх комбінації, й може бути корисною в акушерстві та гінекології як засіб профілактики тромбофілічних ускладнень, зумовлених гіпергомоцистеїнемією.

З науково-технічних повідомлень відомо, що найбільш ефективним напрямом ретардації молекулярних механізмів гіпергомоцистеїнемії та тромбофілії, на тлі підвищення коагуляційного потенціалу, змін реології крові, є вплив препаратами, які поліпшують стан ендотелію судин, що запобігає невиношуванню вагітності, гестозам, передчасному відшаруванню плаценти та появі дефектів нервової трубки плода [1].

Більш наближеним до корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за найбільшою кількістю істотних ознак є спосіб корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, що включає вплив вітамінами В₆, В₁₂ і фолієвою кислотою як субстратом [2]. Проте його ефективність є недостатньою для вагітних. Це зумовлене тим, що результат корекції досягається метаболічним шляхом за рахунок перетворення гомоцистеїну, ферментів цистотіонін- γ -синтети та метилентетрагідрофолат-редуктази, завдяки кофакторній дії вітамінів В₆, В₁₂ та фолієвої кислоти. Оскільки ендотеліальна дисфункція при гіпергомоцистеїнемії зв'язується з порушеннями метаболічної системи L-аргінін-NO, з причини накопичення ендотеліальної NO-синтази асиметричного диметиларгініну, де гіпергомоцистеїнемія є пусковим чинником розвитку ендотеліальної дисфункції [3], то корекція ендотеліальної дисфункції при ушкодженні системи L-аргінін-NO, зв'язується лише з нормалізацією ендотеліальної NO-синтази. Від того утрудняються поліпшення перебігу гестації, зниження ризиків перинатальних ускладнень і втрат, усунення алергічних реакцій, тромбоцитопенії, гіпокальціємії тощо як побічних процесів.

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

В основу даної корисної моделі поставлена задача розробити спосіб корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, застосування якого, сприяло б посиленню ефективності (поліпшенню перебігу гестації, зниженню ризиків перинатальних ускладнень і втрат, запобіганню алергічних реакцій, тромбоцитопенії, гіпокальціємії як побічних процесів) шляхом опрацювання можливостей використання сучасної фармакологічної основи.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, що включає вплив вітамінами В₆, В₁₂ і фолієвою кислотою, відповідно до корисної моделі, додатково застосовують тівортину аспартат як донатор оксиду азоту, у дозі по 100 мл впродовж 7 днів внутрішньовенно, краплинно, надалі - пероральним шляхом, з розрахунку по 5 мл, 4 рази на добу, впродовж 14 днів, вплив вітамінами В₆, В₁₂ заміщують застосуванням нейрорубін-форте лактабу як комплексом вітамінів групи В, по 1 пігулці на добу, а фолієву кислоту вводять у кількості 10 мг на добу, доводячи тривалість комплексного впливу до 2 курсів, у період з 12 по 14 та з 18 по 20 тижні вагітності.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності ознак дійсної корисної моделі з вищезазначеним технічним результатом полягає в наступному.

Попереднє використання тівортин аспартату як донатора оксиду азоту (амінокислоти) в корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції не застосовувалось. Його фармакодинаміка пов'язана з антигіпоксичною, цитопротекторною, антиоксидантною, дезінтоксикаційною, мембраностабілізуючою, гепатопротекторною діями, з гальмуванням, виведенням слідів аміачних реакцій з організму, поліпшенням дезінтоксикаційної функції печінки та позитивним впливом на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах. Тівортину аспартат бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшення активації, адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворення атеросклеротичних бляшок, фібриногенолізу та сперматогенезу, забезпечує помірну анаболічну дію, стимулює діяльність вилочкової залози, регулює вміст глюкози у крові, сприяє синтезу інсуліну та корекції кислотно-лужної рівноваги [4].

Під час корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, вплив тівортину аспартатом істотно зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворення, розвиток атеросклеротичних бляшок, що посилює ефективність корекції.

Ведення тівортину аспартату в 100 мл дозі, впродовж 7 днів внутрішньовенно, здебільшого краплинно, є оптимальним. Це зумовлене тим, що при внутрішньовенному потраплянні до організму максимальна концентрація аргініну гідрохлориду відбувається вже через 20-30 хв від

початку введення, що забезпечує його проникнення крізь фетопланцетарний бар'єр і посилює ефективність. Подальший перехід на пероральний шлях впливу тівортину аспаратом передбачає відтворення тривалої підтримуючої терапії на тлі насиченості організму аргініном гідрохлоридом, що посилює ефективність також. Вживання препарату по 5 мл, 4 рази на добу, впродовж 14 днів є оптимальним. Зміна дозових режимів використання тівортину аспартату в обох випадках є недоцільною, оскільки зменшення їх призводитиме до зниження біодоступності аргініну гідрохлориду, що призведе до зниження продукції оксиду азоту, а збільшення - може призвести до ниркової недостатності, гіпоглікемії, як наслідку стимуляції секреції інсуліну та метаболічного ацидозу, що обмежуватиме можливість підвищення ефекту.

Попереднє використання нейрорубін-форте лактабу як комплексу вітамінів групи В в корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції раніш не застосовувалось [5]. Замісний вплив вітамінів В₆, В₁₂ при застосуванні нейрорубін-форте лактабу є більш ефективним, ніж застосування цих вітамінів у окремість, адже окрім піридоксину гідрохлорид (В₆) та ціанокобаламіну (В₁₂) у його єдиній лікарській формі додатково утримується тіаміну мононітрат (В₁), що допускає реалізацію більшого спектра вітамінної спрямованості. Дія тіаміну мононітрату (В₁) резорбується у 12-па-лій, тонкій кишках після перорального введення, значно метаболіється тіамінкарбонова кислота, пірамін (2,5-диметил-4-аминопиридин). Метаболіти добре виводяться через нирки й кишковик, разом із невеликою кількістю незміненого тіаміну. Піридоксину гідрохлорид (В₆) швидко всмоктується, метаболіється у печінці, утворюючи фармакологічно активні метаболіти піридоксальфосфату й піридоксамінфосфату. Після фосфорилювання СН₂ОН-групи, тобто утворення піридоксаль-5-фосфату, вітамін В₆ діє як коензим. Кінетика - 80 % останнього зв'язується з білками плазми крові. Піридоксин накопичується, переважно, у м'язах, печінці та ЦНС. Кінцевим продуктом його метаболізму є 4-піридоксилова кислота, що виводиться з організму через нирки. Основна кількість ціанокобаламіну (В₁₂) засвоюється після зв'язування із внутрішнім фактором Кастла, накопичується, здебільше, в печінці й виводиться з організму в основному жовчю та сечею.

Прийом нейрорубін-форте лактабу по 1 пігулці на добу є найбільш оптимальним. Збільшення або зменшення дози недоцільне, оскільки у першому випадку це викликати може алергічну реакцію, що під час вагітності, може ініціювати пригнічення виділення пролактин-гормону, як одного з імуносупресорів, та запобігатиме відшарування оболонки плідного яйця, а другому - відсутність лікувального ефекту, оскільки вищезазначена доза відповідає добовій потребі вітамінів В₁, В₆ й В₁₂ організмом.

Введення фолієвої кислоти у кількості 10 мг/добу найбільш доцільне. Збільшення, як зменшення її дози недоцільне, оскільки шляхи метаболізму гомоцистеїну потребують участі значних доз фолатів як кофакторів, або субстрату ферменту, активність котрого знижується, внаслідок дефіциту вітамінів або генетичних мутацій, наслідком чого буде підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові, а відтак і зниження ефективності.

Застосування тівортин аспартату як донатора оксиду азоту разом із нейрорубін-форте лактабом (засобом кофакторної вітамінотерапії) в корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, раніш не застосовувалося. Сінергетичною дією запропонованого комплексу стало посилення ефективності (поліпшення перебігу гестації, зниження ризиків перинатальних втрат і ускладнень, запобігання алергічних реакцій, тромбоцитопенії, гіпокальціємії й тощо).

Крім ендотелію, гомоцистеїн впливає й на інші ділянки судинної стінки, які приймають участь в атерогенезі. Має місце мітогенна дія гомоцистеїну на гладком'язові клітини судин. Підвищений рівень гомоцистеїну викликає ушкодження судинної тканини, порушуючи коагулянтний баланс. При цьому гомоцистеїн може робити як безпосередній цитотоксичний вплив на ендотелій, так і ушкоджувати його за допомогою інших молекул. У нормі гомоцистеїн нейтралізується в організмі оксидом азоту (NO), секретуючим ендотелієм, з утворенням S-нітрогомоцистеїну (SNH), як вазодилатуючим агентом, не токсичним для ендотелію. При підвищенні рівня гомоцистеїна, біоактивність оксиду азоту знижується, внаслідок його надмірного споживання. Неутілізований гомоцистеїн піддається аутоокисленню з утворенням Н₂О₂, супероксидних і гідроксильних радикалів. Оскільки гомоцистеїн блокує синтез глутатіон-пероксидази, що каталізує перехід оксидів у відповідні спирти, то вони відкладаються на ендотелії та ушкоджують його. Натомість, надлишки гомоцистеїну можуть переводитися у циклічний ефір гомоцистеїн-тіолактон, зв'язуватися з ліпопротеїдами низької щільності, утворюючи з'єднання ЛПНЩ-HSL, які фагоцитуються макрофагами, що беруть участь в утворенні атеросклерозу.

Підвищений рівень гомоцистеїну викликає активацію, гіперагрегацію тромбоцитів. Для гіпергомоцистеїнемії характерним є підвищення рівня агоніста агрегації тромбоцитів і

вазоконстриктора тромбосана A_2 , де рівні відомих інгібіторів активації та агрегації тромбоцитів NO , SNH істотно знижуються.

Гомоцистеїн має прокоагулянтні властивості, викликаючи активацію XII, V й тихорецького факторів.

5 Таким чином, використання тівортину аспартату нормалізує продукування ендотеліальної NO -синтази та, як наслідок, підвищує продукцію оксиду азоту, блокуючи процеси атерогенезу й нормалізуючи коагулянтний баланс.

10 Тривалість терапії, здійснюваної на основі оптимальних доз тівортін аспартату, нейрорубін-форте лактабу та фолієвої кислоти регламентується 2 курсами, а саме, у період з 12 по 14, та з 18 по 20 тижні вагітності. Переривання курсу з 15 по 17 тижні вагітності розраховане, переважно, на завершення формування плаценти, задля гальмування функцій останньої, що допускає посилення ефективності.

15 Сутність. Для корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, за умов запропонованого способу залучають тівортину аспартат (ТОВ "Юрія-Фарм" (Україна)), нейрорубін-форте лактабу ("Тева Фармасьютикал Индастрис Лтд" (Ізраїль)) та фолієву кислоту ("JARDAN Galenski Laboratory d.d.» (Хорватія)).

20 Для посилення ефективності процесу застосовують тівортину аспартат, як донатор оксиду азоту, у дозі по 100 мл впродовж 7 днів внутрішньовенно, краплинно, який вводять перорально, з розрахунку по 5 мл, 4 рази на добу, впродовж 14 днів. У комплексі з ним застосовують нейрорубін-форте лактаб, як комплекс вітамінів групи В, по 1 пігулці на добу, а фолієву кислоту вводять по 10 мг на добу, доводячи тривалість терапії до 2 курсів, у період з 12 по 14 й з 18 по 20 тижні вагітності.

25 За цих умов поліпшують перебіг гестації (на 65 %), знижують ризики перинатальних ускладнень і втрат (у 2,5 рази), запобігають появи алергічних реакцій (на 70 %), тромбоцитопенії (на 75 %) та гіпокальціємії (на 60 %).

Приклад

Вагітна Т., 1978 р. н., перебувала у відділенні "Медицини плоду та патології ранніх термінів вагітності" КЗ "Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром "ДОР" з приводу загрози переривання вагітності (іст. хв. № 322 від 11.03.-02.04.13 р), зумовленої порушеннями генів фолатного циклу й гіпергомоцистеїн-індукованою ендотеліальною дисфункцією. Акушерсько-гінекологічний анамнез: менструації з 13 років, регулярні, по 4-5 днів, цикл 28 днів, рясні, болісні. Вагітностей 3, пологів - 0. Перша вагітність завершилася викиднем, що не відбувся у терміні гестації 6-7 тижнів гестації, друга - антенатальною загибеллю плоду в терміні вагітності 27 тижнів. Діагноз: III Вагітність 12 тижнів. Загроза переривання вагітності. 35 Порушення в генах фолатного циклу (поліморфізм 677 C→T в гені MTHFR, G→G в гені MTRR (MTRR: 66)). Гіпергомоцистеїнемія. Звичне невиношування вагітності. Медичну допомогу надавали за умов запропонованого способу лікування гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції.

40 Рівень гомоцистеїну під час потрапляння до стаціонару сягав 12,8 мкмоль/л при нормі для II триместру вагітності <4,4 мкмоль/л. Дослідження системи гемостазу виявили підвищену агрегацію тромбоцитів; показники ліпідограми - гіперхолестеринемію (рівень холестерину сягав 7,8 ммоль/л) та дисліпідемію (ліпопротеїди низької щільності - 4,8 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 0,75 ммоль/л; рівень тромбоцитів дорівнював 235×10^9 /л, показник кальцію у крові становив 2,35 ммоль/л.

45 На фоні проведеної терапії моніторували рівень гомоцистеїну, показники ліпідограми, рівень тромбоцитів та кальцію. Наприкінці першого тижня лікування рівень гомоцистеїну знизився до 6,8 мкмоль/л, а через 2 тижня терапії до 5,6 мкмоль/л. Під час проведення повторного курсу терапії показник гомоцистеїну увійшов у рамки нормативного значення для II триместру вагітності. З боку ліпідограми відбулися зміни також: рівень холестерину знизився до 6,1 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності - до 2,5 ммоль/л, рівень ліпопротеїди високої щільності виріс до 0,95 ммоль/л. Показники рівню тромбоцитів та кальцію залишалися у межах норми. Необхідність в антикоагулянтній терапії протягом вагітності не виникала.

50 На 38 тижні вагітності виникла нормальна спонтанна пологова діяльність, народилася жива доношена дівчинка вагою 3700 г та зростом 52 см. Оцінка за шкалою Апгар 8-9 балів, неонатальний період протікав гладко.

55 Наданий приклад демонструє своєчасність надання кофакторної вітамінотерапії, у сполученні з тівортину аспартатом для запобігання зв'язування доступного арсеналу NO й циркуляції підвищеного рівня гомоцистеїну, які призводять до ушкодження ендотелію, зниження синтезу NO , формування циклічного ефіру гомоцистеїн-тіолактону, а відтак і до послаблення

захисних функцій ендотелію. Це поліпшує перебіг гестації на 65 %, знижує ризики перинатальних ускладнень і втрат у 2,5 рази.

Рішення поставленої задачі відповідає умові "промислова придатність", оскільки може бути використаним в акушерстві та гінекології з можливістю перевернення вищезазначеного технічного результату за допомогою засобів, що стали відомі за подією пріоритету і поєднані з рішенням поставленої задачі. Характеристика способу корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, зазначена у Формулі, визначає відмінність його від об'єктів аналогічного призначення і допускає можливість набуття ним правового статусу як корисної моделі процесу.

Джерела інформації:

1. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике / Под ред. А.Д. Макацария. - М.: МИА, 2010. - С. 474-608.

2. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G, "Homocysteine and essential hypertension", J Clin Pharmacol.-2003, Dec.-43 (12). -P. 1299-1306.

3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. - М, 2008. - 152 с.

4. Тівортін® аспартат: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=24877>

5 Нейпорубін™-Форте Лактаб: http://www.vidal.kz/poisk_prparatov/inf_367.htm

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних, що включає вплив вітамінами В₆, В₁₂ і фолієвою кислотою, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують тівортіну аспартат як донатор оксиду азоту, у дозі по 100 мл впродовж 7 днів внутрішньовенно, краплинно, надалі - пероральним шляхом, з розрахунку по 5 мл, 4 рази на добу, впродовж 14 днів, вплив вітамінами В₆, В₁₂ заміщують застосуванням нейпорубін-форте лактабу, як комплексом вітамінів групи В, по 1 пігулці на добу, а фолієву кислоту вводять у кількості 10 мг на добу, доводячи тривалість комплексного впливу до 2 курсів, у період з 12 по 14 та з 18 по 20 тижні вагітності.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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