



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98444** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 12551</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.11.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.04.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Семененко Андрій Ігорович (UA), Кондрацький Богдан Олексійович (UA), Кобеляцький Юрій Юрійович (UA), Семененко Наталія Олександрівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	--

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОЛОЇДНО-ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО РОЗЧИНУ НАЕС-LX-5 % ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІШЕМІЇ

(57) Реферат:

Застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5 % як засіб для покращення перфузії головного мозку.

UA 98444 U

Корисна модель належить до медицини, а саме інтенсивної терапії, і стосується застосування комбінованого колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 %, як засобу, спроможного викликати захисну дію на ішемізований мозок.

Відомо, що лікувальні засоби, які використовуються в терапії гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), не завжди задовольняють вимоги клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів, які обмежують їх застосування [Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова [и др.] // Укр. медичний часопис. - 2003. - № 6 (38). - С. 85-89; Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде / З.А. Суслина // Нервные болезни. - 2004. - № 1. - С. 14-18; Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е издание, переработанное, исправленное и дополненное. - М.: Новая волна, 2012. - 1216 с.]

Серед лікувальних заходів, що знижують імовірність розвитку ішемії головного мозку при ГПМК, великий інтерес приділяють впливу на центральну гемодинаміку. При цьому важливе місце займає інфузійна терапія, вибір якої при захворюваннях і ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем в комплексі консервативного лікування цих хворих. Існуюча тривалий час практика обмеження рідини пацієнтам з патологією мозку ґрунтується на припущенні, що інтенсивна терапія великими обсягами рідини з використанням кристалоїдів може посилити набряк головного мозку і викликати збільшення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) [Карзин А.В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутречерепными кровоизлияниями: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. - М., 2003. - 129 с.]

З наведених в літературі досліджень неможливо однозначно сказати що доцільніше: створення гіпер-, чи ізоволемічної гемодилуції при ГПМК. Клінічні дослідження ізоволемічної гемодилуції не показали зменшення смертності або інвалідизації при лікуванні ішемічного інсульту. Гіперволемічна гемодилуція вивчалась в рандомізованих дослідженнях, які дали суперечливі результати [Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии. - Днепропетровск, 2004. - 137 с.]

Сучасна лікувальна доктрина при проведенні інфузійної терапії у хворих із захворюваннями та пошкодженнями головного мозку, яка включає профілактику вторинних ішемічних ушкоджень головного мозку, в ряді випадків вступає в суперечність із загальноприйнятими класичними уявленнями про проведення інфузійної терапії у пацієнтів з даною патологією [Евзельман М.А. Ишемический инсульт. - Орел, 2003. - 294 с.; Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии. - Днепропетровск, 2004. - 137 с.; Пасічник Г.П. Гемангіокорекція при гострому порушенні мозкового кровообігу з використанням препарату рефортан плюс / Г.П. Пасічник, Ю.М. Мартинчук, О.М. Яблуновський // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2010. - № 4. - С. 38-41.]

В основу корисної моделі поставлена задача встановити наявність та оцінити ступінь терапевтичної дії колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % (зареєстрований в Україні в 2013 році під назвою Гекотон) в різних дозах та схемах введення на моделі гострого ішемічного пошкодження головного мозку у щурів.

Поставлена задача вирішується застосуванням колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 %, який містить як колоїдну основу полі(0-2-гідроксіетил)крохмалю (середня молекулярна маса 130000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) - 5 %, а також багатоатомний спирт ксилітол - 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат - 1,5 %, натрію хлорид - 0,8 %, калію хлорид - 0,03 %, кальцію хлорид - 0,02 %, магнію хлорид - 0,01 %. Іонний склад препарату: Na^+ - 270,7 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 1,8 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 133,8 ммоль/л, теоретична осмолярність препарату - 890 мосмоль/л.

Досліди проведено на 60 нелінійних щурах-самцях, масою тіла 160-200 г, розподілених на 6 груп по 10 тварин у кожній. Експериментальне ГПМК моделювали в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о), шляхом перевозки обох загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки, під судини підводили лігатури з наступною їх оклюзією через 10 хв. після виходу щурів з наркозу в стані легкої седації.

Спостереження та фіксація кількості загиблих тварин велося протягом 4-х діб починаючи з 1-ї години після моделювання патологічного стану (зокрема, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 та 96 год.). Препарат HAES-LX-5 % вводили внутрішньовенно в різних дозових режимах: по 2,5; 5 та 10 мл/кг. Перше введення розчину проводили через 30 хв. після ГПМК. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування). Ефект

досліджуваного розчину оцінювали за середньою тривалістю життя щурів у годинах та динамікою (у відсотках) показника летальності щурів з ГПМК відносно контрольної групи тварин.

Дослідження проводили у 2 етапи. На першому етапі вивчали вплив одноразового введення досліджуваного розчину на показник летальності щурів в перші 12 год. ГПМК.

5 На другому етапі проводилась фіксація кількості загиблих тварин протягом 4-х діб починаючи з 12 години після моделювання патологічного стану, причому кожна група з маркуванням "А" отримувала досліджуваний розчин дозою 2,5 та 5,0 мл/кг 1 р/д, а кожна група "Б" отримувала досліджуваний розчин дозою 2,5 та 5,0 мл/кг 2 р/д.

10 Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента, відмінності показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати першого етапу дослідження представлено в таблиці 1, результати другого етапу наведено в таблиці 2.

Хід експерименту

15 В ході проведеного експерименту встановлено, що білатеральна каротидна оклюзія (БКО) у групі тварин, яким не проводилась фармакологічна корекція (група контрольної патології), супроводжувалась прогресуючим зростанням показника летальності. Переважна більшість тварин (70 %) загинула через 9 год. після моделювання ГПМК, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану (таблиця 1). Через 12 годин загинуло 80 % щурів контрольної групи.

20 Суттєві терапевтичні ефекти були реалізовані при застосуванні розчину HAES-LX-5 % дозами 2,5 та 5 мл/кг. Упродовж перших 5 год. модельного ішемічного інсульту інфузія HAES-LX-5 % у вищезазначених дозах створювала стовідсотковий нейропротекторний захист, на що вказувала повна відсутність летальності. На 6-ій год. моніторингу смертності тварин застосування розчину HAES-LX-5 % дозами 2,5 та 5,0 мл/кг за своєю ефективністю вірогідно ($p < 0,05$) перевершувало ефективність в інших експериментальних групах. У критичний період ГПМК нейропротекторні прояви на тлі інфузії HAES-LX-5 % (2,5 мл/кг) дещо послабились, про що свідчило зменшення достовірних відмінностей порівняно із іншими дослідними групами. Підвищення разової дози HAES-LX-5 % до 10 мл/кг негативно віддзеркалилось на виживанні тварин з модельним ГПМК.

30 Отже, аналіз ефективності інфузії розчину HAES-LX-5 % за показником летальності вказує на те, що максимальна терапевтична дія досліджуваного розчину проявилась при його застосуванні дозою 2,5 мл/кг, яка є умовно-ефективною в умовах даного патологічного стану.

Результати другого етапу спостереження наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Вплив інфузійного розчину HAES-LX-5 % на летальність щурів з ГПМК, n=10

№ групи	Умови досліджу	Кратність введення та доза	Летальність (%) в різні строки після моделювання ГПМК (години)							
			1	2	3	4	5	6	9	12
1	ГПМК без лікування (контрольна патологія)		0	10	10	20	30	40	70	80
2А	ГПМК + HAES-LX-5 %	2,5 мл/кг	0	0	0	0*	0*	10*	40*	55*
2Б	ГПМК + HAES-LX-5 %									
3А	ГПМК + HAES-LX-5 %	5,0 мл/кг	0	0	0	0*	0*	10*	70	80
3Б	ГПМК + HAES-LX-5 %									
4	ГПМК + HAES-LX-5 %	10,0 мл/кг	0	0	0	0*	50	50	60	70

Примітки: 1. *- $p < 0,05$ відносно контролю.

Вплив інфузійного розчину HAES-LX-5 % на летальність щурів з ГПМК, n=10

№ групи	Умови досліджу	Кратність введення та доза	Летальність (%) в різні строки після моделювання ГПМК (години)						
			12	24	36	48	60	72	96
1	ГПМК без лікування (контрольна патологія)		80	90	90	90	90	90	90
2А	ГПМК + HAES-LX-5 %	2,5 мл/кг 1 р/д	60*	70*	80	80	80	80	80
2Б	ГПМК + HAES-LX-5 %	2,5 мл/кг 2 р/д	50*	50*	60*	60*	60*	60*	60*
3А	ГПМК + HAES-LX-5 %	5,0 мл/кг 1 р/д	70	70*	90	90	90	90	90
3Б	ГПМК + HAES-LX-5 %	5,0 мл/кг 2 р/д	90	90	90	90	90	90	90
4	ГПМК + HAES-LX-5 %	10,0 мл/кг 1 р/д	70	90	90	90	90	90	90

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно контролю.

Відмічено, що збільшення кратності введення препарату (див. табл. 2) практично у всіх групах не призвело до призупинення зростання летальності тварин. Винятком була лише одна група тварин, що отримували препарат HAES-LX-5 % дозою 2,5 мл/кг.

Збільшення кратності введення HAES-LX-5 % дозою 2,5 мл/кг через кожні 12 годин стала фактором стримування летальності тварин. Так, на 96 годину спостереження летальність тварин (група № 2Б) зросла лише з 50 до 60 %.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, БКО у групі тварин, яким не проводилась інфузійна корекція (група контрольної патології), супроводжувалась прогресуючим зростанням показника летальності. Критичним періодом у розвитку модельного ГПМК є 9 год., коли загинула переважна більшість тварин - 70 %. Найкращий терапевтичний ефект продемонстрував HAES-LX-5 % дозою 2,5 мл/кг 2 р/д.

Досліджуваний розчин представляє інтерес для поглибленого вивчення його безпечності на предмет застосування при гострому порушенні мозкового кровообігу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 %, що містить як колоїдну основу: полі(0-2-гідроксіетил)крохмалю (середня молекулярна маса 130000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) - 5 %, багатомісний спирт ксилітол - 5 %, залужнювальний компонент натрію лактат - 1,5 %, натрію хлорид - 0,8 %, калію хлорид - 0,03 %, кальцію хлорид - 0,02 %, магнію хлорид - 0,01 %, іонний склад препарату: Na^+ - 270,7 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 1,8 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ - 133,8 ммоль/л, теоретична осмолярність препарату - 890 мосмоль/л, як засобу для покращення перфузії головного мозку.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

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