



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98443** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 12550</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-ІЗООСМОЛЯРНОГО РОЗЧИНУ ВОЛЮВЕН ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ПЕРФУЗІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІШЕМІЇ

(57) Реферат:

Застосування колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен як засобу для покращення перфузії головного мозку при ішемії.

UA 98443 U

Корисна модель належить до медицини, а саме інтенсивної терапії, і стосується застосування колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен як засобу, спроможного викликати захисну дію на ішемізований мозок.

5 Фармакотерапія пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) вимагає проведення комплексної інтенсивної терапії, направленої на стабілізацію основних вітальних функцій, збереження життєздатності функціонально активних нейронів, відновлення дисбалансу ендогенних нейротрофічних факторів шляхом впливу на різні ланки ішемічного каскаду [Прокопів М.М. Роль нейропротекторної терапії у відновленні неврологічних функцій у хворих з гострим ішемічним інсультом / М.М. Прокопів // Укр. неврологіч. журнал. - 2013. - № 3 (28). - С. 45-54].

10 Важливе місце в лікуванні хворих з ГПМК займає інфузійна терапія, вибір якої при захворюваннях і ушкодженнях головного мозку є однією з найбільш складних проблем в комплексі консервативного лікування цих хворих. [Карзин А.В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся

15 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 [Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. и др. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии. - Днепропетровск, 2004. - 137 с.].

20 Визначення оптимального складу інфузійних засобів у хворих з ГПМК є першочерговою задачею. Традиційним підходом до призначення інфузійних засобів в інтенсивній терапії є поєднання колоїдних і кристалоїдні препаратів. Однак єдиної точки зору на склад препаратів немає [Качков И.А., Филимонов Б.А., Макаренко М.Ф. Организация помощи пострадавшим с

25 ушибами головного мозга тяжелой степени и перспективы ее совершенствования в региональных лечебных учреждениях // Ушибы головного мозга: Материалы городской научно-практической конференции. Том 139. М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2000. - С. 7-13].

Тому ведеться інтенсивний пошук нових речовин із терапевтичними властивостями, які б одночасно впливали на декілька ланок ішемічного каскаду [Шавловская О.А. Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии /

30 О.А. Шавловская // Практикующий врач сегодня. - 2012. - № 3. - С. 39-44.; Прокопів М.М. Роль нейропротекторної терапії у відновленні неврологічних функцій у хворих з гострим ішемічним інсультом / М.М. Прокопів // Укр. неврологіч. журнал. - 2013. - № 3 (28). - С. 45-54].

В основу корисної моделі поставлена задача встановити наявність та оцінити ступінь терапевтичної дії колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен в різних дозах та схемах введення на моделі гострого ішемічного пошкодження головного мозку у щурів.

40 Поставлена задача вирішується застосуванням колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен, який містить в 1000 мл як колоїдну основу (О-2-гідроксіетил) крохмаль (ступінь молярного заміщення - 0,4; середня молекулярна маса - 130000 Да) - 60,0 г, натрію хлорид - 9,0 г, допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводневу кислоту (для корекції рН), воду для ін'єкцій - до 1000 мл, електроліти: Na^+ - 154 ммоль/л; Cl^- - 154 ммоль/л, теоретична осмолярність - 308 мосмоль/л.

45 Досліди проведено на 60 нелінійних щурах-самцях масою тіла 160-200 г, розподілених на 6 груп по 10 тварин у кожній. Експериментально ГПМК моделювали в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) шляхом перев'язки 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.

50 Спостереження та фіксація кількості загиблих тварин проводилися 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 волювен 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.

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

60 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 в дозі 2,5 та 5,0 мл/кг 1 р/д, а кожна група з маркуванням "Б" отримувала досліджуваний розчин в дозі 2,5 та 5,0 мл/кг 2 р/д.

Отримані результати оброблялися методом варіаційної статистики з використанням t-критерія 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.

5 Хід експерименту.

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 годин після моделювання ГПМК, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану (таблиця 1). Через 12 годин загинуло 80 % щурів контрольної групи.

10 Моніторинг ефективності інфузії різних доз волювену показав, що найбільш оптимальний терапевтичний ефект цього гідроксіетилкрохмалю проявився при його застосуванні в дозі 5,0 та 10,0 мл/кг. При цьому профіль летальності дози у 5,0 мл/кг є плавним, починаючи з 4-ї години спостереження, і досягає 70 % летальності на 12 годину спостереження. У дозі 10,0 мл/кг цей препарат є ефективним до 6-ї години спостереження. Станом на 12-ту годину спостереження летальність тварин цієї групи вже становила 100 %.

15 Таким чином, станом на 9-ту годину спостереження найбільш ефективними препарат волювен виявився в дозі 5 мл/кг (летальність була на рівні 40-45 %).

20 Результати другого етапу спостереження наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Вплив інфузійного розчину волювену 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 + Волювен	2,5 мл/кг	5	5	5	15	25	45	65	85
2Б	ГПМК + Волювен									
3А	ГПМК + Волювен	5,0 мл/кг	0	0	0	15	15	30	45*	70
3Б	ГПМК + Волювен									
4	ГПМК + Волювен	10,0 мл/кг	0	0	0	0*	10	10	60	100

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

Таблиця 2

Вплив інфузійного розчину волювену 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 + Волювен	2,5 мл/кг 1 р/д	90	90	90	90	90	100	100
3Б	ГПМК + Волювен	2,5 мл/кг 2 р/д	80	80	80	80	80	80	80
4А	ГПМК + Волювен	5,0 мл/кг 1 р/д	60*	60*	60*	70*	70*	70*	70*
5Б	ГПМК + Волювен	5,0 мл/кг 2 р/д	80	90	90	90	90	90	90
6	ГПМК + Волювен	10,0 мл/кг 1 р/д	100	100	100	100	100	100	100

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

25 Збільшення кратності введення волювену (див. таблицю 2) в дозі не мало особливого впливу на виживання тварин. При цьому волювен в дозі 5,0 мл/кг при введенні 1 р/д був значно ефективнішим (група 4А) порівняно з іншими дозовими режимами.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що 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 %.

5 Найбільш оптимальний терапевтичний ефект волювену проявився при його застосуванні в дозі 5 мл/кг 1 р/д. У дозі 10,0 мл/кг цей препарат є ефективним до 6-ї години спостереження. Умовно-ефективні дози волювену (5 мл/кг 1 р/д) не забезпечили достовірне зменшення летальності щурів з БКО в критичний період експерименту відносно групи контрольної патології.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Застосування колоїдно-ізоосмолярного розчину волювен, який містить в своєму складі в 1000 мл як колоїдну основу (О-2-гідроксіетил) крохмаль (ступінь молярного заміщення - 0,4; середня молекулярна маса - 130000 Да) - 60,0 г, натрію хлорид - 9,0 г, допоміжні речовини: натрію гідроксид (для корекції рН), хлористоводневу кислоту (для корекції рН), воду для ін'єкцій - до 1000 мл, електроліти: Na^+ - 154 ммоль/л; Cl^- - 154 ммоль/л, теоретична осмолярність - 308

20 мосмоль/л, як засобу для покращення перфузії головного мозку.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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