



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122705** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 39/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: u 2017 07221</p> <p>(22) Дата подання заявки: 10.07.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2018, Бюл.№ 2</p> | <p>(72) Винахідник(и): Ванчуляк Олег Ярославович (UA), Максимчук Наталія Олексіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</p> |
|---|--|

(54) СПОСІБ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ СИНДРОМІ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ГНІЙНО-СЕПТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

(57) Реферат:

Спосіб нефропротекції при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу шляхом додаткового до стандартної нефропротекторної терапії призначення інфузії 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв, через 20 хвилин збільшуючи швидкість до 30 крапель/хв, загальна тривалість введення L-аргініну 1,5 год. Додатково попередньо проводять інфузію сорбілакту із розрахунку 6-7 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7-8 мл/хв.

UA 122705 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до інтенсивної терапії, та може бути використана для попередження та лікування ушкодження нирок при синдромі ендогенної інтоксикації септичної етіології в практичній діяльності лікарів різних спеціальностей, котрі займаються проблемами інтенсивної терапії сепсису.

5 Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) - багатофакторний патологічний стан, що характеризується порушенням рівноваги між утворенням та виділенням із організму як продуктів конститутивного обміну так і речовин порушеного метаболізму. По суті ендогенна інтоксикація є відображенням наслідків порушення макроциркуляції, мікрогемолімфоциркуляції, газообміну, кислотного бюджету, імунітету при порушеннях інтеграції цих процесів (В.П. Шано, Е.А. Кучер, 2011).

10 Сепсис у всіх випадках поєднується із СЕІ, як посилюючи утворення токсинів, так і блокуючи їх виведення (О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. Помещик, 2012). Нирки при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу є одним із провідних детоксикаційних органів, а їх ушкодження негативно впливає не тільки на динаміку основного захворювання, але й на стан інших гомеостатичних систем, що вимагає проведення комплексу нефропротективних заходів (І.В. Чайковская, Л.В. Яворская, 2012; A. Zarbock, H. Gomez, J. Kellum 2014).

Нефропротекція - комплекс заходів, спрямованих на збереження функції нирок або гальмування швидкості її зниження незалежно від основного захворювання.

20 Провідними патофізіологічними чинниками ниркового ушкодження при сепсисі є розлади мікроциркуляції та перфузії, які мають місце, незважаючи на заходи інтенсивної терапії (H. Gomez, C. Ince, D. De Backer, 2014). Важливим регулятором тону мікроциркуляторного русла є оксид азоту (NO), що має найбільш виражену судинорозширювальну здатність серед фізіологічних вазодилаторів (Ю.Е. Выренков, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, 2014). NO - ендотеліальний фактор розслаблення, був відкритий у 1980 році R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki, які встановили, що дія більшості речовин, що впливають на тонус судин, опосередковується виділенням NO з ендотелію. NO продукується всіма ендотеліальними клітинами незалежно від розміру та функції судин. У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки відповідного тону кровеносних судин і забезпечення неадгезивності ендотелію по відношенню до формених елементів крові (Е.Г. Романенко, 2013). При впливі різних факторів, зокрема при сепсисі, здатність ендотеліальних клітин продукувати релаксуючі фактори зменшується, тоді як продукція судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, який носить назву ендотеліальна дисфункція (ЕД) (А.А. Герасимов, 2013). На сьогодні розроблена нова терапевтична концепція лікування ендотеліальної дисфункції, мета якої - відновлення адекватної біодоступності NO. В цьому аспекті перспективним є використання природного попередника NO-L-аргініну (К.Г. Жумагулова, Ж. Сабырдылда, Г.С. Кайшибаева, 2016). Аргінін - умовно незамінна для людини амінокислота, що є активним і різнобічним клітинним регулятором життєво важливих функцій організму. Зокрема серед ефектів терапевтичного застосування даної амінокислоти, важливими є здатність зменшувати концентрацію прозапальних цитокінів, а саме фактора некрозу пухлин а, с-реактивного протеїну, фактора росту ендотелію, інтерлейкіну 6 та білка теплового шоку 70 у нирковій тканині. Інфузія аргініну викликає вазодилатацію та підвищення плазматому через нирки, і відповідно зростання швидкості фільтрації через гломерули (В.Г. Граник, 2015).

45 Базовою складовою нефропротективних заходів є проведення рідинної ресусцитації з урахуванням катіонно-аніонного складу розчинів та їх додаткових компонентів (наприклад багатоатомних спиртів) (S. Rajapakse, C. Rodrigo, E. Wijewickrema, 2009). Серед багатоатомних спиртів важливе місце належить сорбітолу, що входить до складу сорбілакту та реосорбілакту (М.А. Георгиянц, В.А. Корсунов, 2008). Уведений в організм людини сорбітол швидко включається в загальний метаболізм. Зокрема 80-90 % уведеного сорбітолу утилізується в печінці і відкладається у вигляді глікогену. У тканинах мозку, міокарда, поперечно-позмугованих м'язах відкладається біля 5 % та використовується для енергетичних потреб. На рівні нефронів сорбітол діє як осмотичний діуретик, із сечею в незмінному вигляді виділяється 6-12 % від уведеної кількості. Цей процес достатньо варіабельний, особливо при критичних станах (зокрема сепсисі), і залежить від швидкості введення, концентрації, функціонального стану інших гомеостатичних систем та органів. При метаболізмі сорбітолу утворюється фруктоза, яка використовується для глікогенезу та гліколізу. Сорбітол має потужніші антикетогенні властивості, ніж фруктоза, і тим більше - ніж глюкоза. Це пояснюється тим, що сорбітол стимулює окиснення жирних кислот по некетогенному шляху метаболізму і сприяє використанню кетонових тіл у циклі Кребса, що підтверджує енергетичну цінність препарату. Важливою дією є вплив на кишкову флору, в тому числі потенціювання бактеріального синтезу вітамінів, зокрема тіаміну (А.В. Андрушак, В.М. Коновчук, 2016).

Препарати сорбітолу, при внутрішньовенному введенні, завдяки високій осмолярності ініціюють надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що сприяє збільшенню об'єму циркулюючої крові, покращенню мікроциркуляції та перфузії тканин. Клінічні ефекти розчинів сорбітолу можуть суттєво відрізнятись в залежності від концентрації діючої речовини та швидкості введення розчину в судинне русло (І.П. Шлапак, В.В. Нетяженко, О.А. Галушко, 2013). Доведено, що чим повільніше вводяться препарати сорбітолу, то більш виражені їх властивості як джерела вуглеводнів і менше проявляється осмодіуретичний ефект (А.И. Трещинский, М.А. Трещинская, 2006).

Багаторазове введення сорбітолу сприяє підвищенню вмісту білка в крові, активності ферментів (діастаза, лужна фосфатаза, аланінова і аспарагінова трансамінази, холінестераза). Він активує фагоцитоз, хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів, продукцію антитіл. Сприяє відновленню порушеної антитоксичної функції печінки, що виникає при ендотоксикозі гнійно-септичного генезу (П.Ф. Крышень, Ю.И. Рафес, 1979).

Сорбітол посилює моторику кишечника за рахунок впливу на нервово-рецепторний апарат та вегетативні ганглії, посилює синтез "гормональних секретів", що утворюються при розпаді фруктози, підвищує секрецію вілікініну, холецистокініну, підсилює синтез вітамінів групи В, знижує активність транслокації кишкової флори, оптимізує спланхнічний кровотік, прискорює репарацію клітин кишкової стінки, запобігає розвитку ушкоджень шлунка та кишечника (Л.П. Чепкий, Р.В. Гавриш, Г.Е. Читаева, 2007).

Важливо, що сорбілакт безпосередньо та опосередковано зменшує ендотоксикоз. Основний шлях детоксикації - активація транспорту токсичних речовин із міжклітинного простору (дренажний ефект) у судинне русло, а звідти, за рахунок ефекту осмотичного діурезу, відбувається елімінація токсинів нирками. Характерною рисою СПОУ є розвиток ниркової недостатності. Нефропротекція, що зумовлена покращенням реології, гемодилуцією, підвищенням ниркового кровотоку, збільшенням клубочкової фільтрації, ефектом осмотичного діурезу є доказовою базою застосування препаратів сорбітолу для профілактики чисельних ускладнень, які ініційовані ендотоксикозом (В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, 2015). У склад реосорбілакту та сорбілакту входить натрію лактат. Останній сприяє утворенню натрію бікарбонату, котрий поступово поповнює лужний резерв крові та позитивно впливає на серцеву діяльність, регенеративну і дихальну функцію крові, стимулює мононуклеарнофагоцитарну систему, має дезінтоксикаційну дію, підвищує діурез, покращує функції печінки та нирок. Дія лактату проявляється через 20-30 хвилин після введення (І.П. Шлапак, І.Р. Малыш, Л.В. Згржебловская, 2003).

Отже, застосування сорбілакту в комплексі базової терапії є доцільним та обґрунтованим.

Таким чином план здійснення нефропротективних заходів полягає в оптимізації органної перфузії волемічною терапією (сорбілакт) та на базі цього проведення селективної модуляції внутрішньоорганних процесів, включаючи насамперед внутрішньонирковий дисбаланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами (L-аргінін), а також такими патофізіологічними механізмами, як вільнорадикальне окиснення та запалення.

Аналогом корисної моделі є спосіб використання жирних кислот та гліцеридів із середньою довжиною ланцюга як нефропротекторних препаратів (Жирные кислоты и глицериды со средней длиной цепи в качестве нефропротективных средств: патент № 2519215 RU. № RU2010122302A; заявл. 03.11.2008; опубл. 10.06.2014), в якому призначають жирні кислоти та гліцериди із середньою довжиною ланцюга, а саме капринову, каприлову, лауринову, їх солі з металами (наприклад натрієм, калієм, кальцієм, магнієм), їх тригліцериди, моногліцериди та дигліцериди.

Недоліком аналога-способу є ентеральний спосіб застосування діючих речовин, що унеможлиблює їх застосування в інтенсивній терапії, де не передбачається ентеральне харчування.

Іншим аналогом корисної моделі є спосіб проведення нефропротективних заходів за допомогою соматоліберину та його агоністів (Renoprotection by growth hormone-releasing hormone and agonists: Pat. US20110021429 US. № US20080285282 20081001; publ. 2011-01-27), в якому проводять розробку та застосування агоністів рецептора соматоліберину, що виявлені також і в мозковій тканині нирок; спосіб сприяє регенерації клітин нирок та підвищує антиоксидантний захист органу при захворюваннях, зокрема при сепсисі.

Недоліком аналога-способу є те, що його застосування не позначається на швидкості клубочкової фільтрації, що є інтегративним показником функціонального стану нирок.

Найближчим аналогом до запропонованої корисної моделі є спосіб використання аргініну та ліпіну з нефропротективною дією (Федорук О.С. Патогенетичне обґрунтування удосконалення шляхів попередження, діагностики та лікування синдрому гострої ниркової недостатності у

хворих урологічного профілю: дис... доктора мед. наук: 14.01.06. О.С. Федорук. Буковинська держ. медична академія. - Чернівці, 2001. - 585 с.), в якому додатково до стандартної нефропротекторної терапії призначають ліпін та інфузію 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв. Через 20 хвилин швидкість збільшують до 30 крапель/хв, загальна тривалість введення L-аргініну 1,5 год.

Недоліком найближчого аналога є можливий розвиток гіпотензивного ефекту, уникнення якого надзвичайно важливе у пацієнтів із сепсисом.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб нефропротекції при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу шляхом аргінін-доповнюючої сорбілакт-базової комплексної нефропротекції.

Спільною ознакою корисної моделі та найближчого аналога є додаткове до стандартної нефропротекторної терапії призначення інфузії 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв; через 20 хвилин швидкість збільшують до 30 крапель/хв, загальна тривалість введення L-аргініну 1,5 год.

Відмінною ознакою корисної моделі від найближчого аналога є те, що додатково до стандартної нефропротекторної терапії та призначення L-аргініну попередньо проводять інфузію сорбілакту із розрахунку 6-7 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7-8 мл/хв.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: L-аргінін, сорбілакт, нефропротекція, синдром ендогенної інтоксикації.

Теоретичні передумови здійснення способу.

Детоксикаційна система організму та нирки, як її провідний орган, забезпечує захист від багатьох факторів внутрішньої та зовнішньої агресії, зокрема при розвитку септичних ускладнень. Проте в умовах септичного патологічного вадного кола компенсаторні можливості нирок поступово виснажуються, що перш за все проявляється дисфункцією каналців та клубочків. За умов відсутності раціональної терапії значна частина нефронів переходить у стан гібернації, що клінічно проявляється як гостре ниркове ушкодження, а в подальшому шляхом некро-апоптотичних процесів можливе прогресивне зменшення числа нефронів та розвиток хронічної хвороби нирок.

Проведення раціональної консервативної терапії, спрямованої на підтримку ниркових функцій ще за умов високого ризику ниркового ушкодження - запорука успішного перебігу захворювання.

Використання сорбілакту в комплексі інфузійної терапії забезпечує зменшення інтоксикації, корекцію кислотно-основного стану, покращує функцію нирок, печінки та центральної гемодинаміки, стимулює перистальтику кишечника, а комплексне застосування із L-аргініном дозволяє покращити мікроциркуляцію в нирках.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Хворому на синдром ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу для нефропротекції додатково до стандартної нефропротекторної терапії проводять інфузію сорбілакту із розрахунку 6-7 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7-8 мл/хв, після чого проводять інфузію 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв. Через 20 хвилин швидкість збільшують до 30 крапель/хв, загальна тривалість введення L-аргініну 1,5 год.

Приклад практичного використання.

Проведено дослідження нефропротекції за показником швидкості клубочкової фільтрації шляхом поєданого застосування препаратів сорбілакту та L-аргініну. Основою критеріїв включення був синдром ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу за показником клітинного-гуморального індексу інтоксикації 40-60 балів (Спосіб оцінки перебігу ендогенної інтоксикації: пат. 112508 Україна. № u201604697; заявл. 26.04.2016; опубл. 26.12.2016, бюл. № 24)

Усі хворі, що відповідали критеріям включення, спостерігались з моменту госпіталізації у стаціонар та протягом 7 днів. Усі хворі отримували стандартне етіо-патогенетичне лікування. У просторі фармакодинамічного простору дослідження від застосування інших препаратів, що мають сечогінну чи кардіотропну дію - утримувалися.

Пацієнти, що відповідали критеріям включення шляхом випадкового жеребкування, розподілялись до однієї із груп.

I група - контрольна, до неї включали пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) (перебіг середньої тяжкості).

II група - хворі із СЕІ, яким проводилась стандартна терапія та призначали L-аргінін.

III група - хворі із СЕІ, яким проводилась стандартна терапія у поєднанні із призначенням сорбілакту з першого дня включення у дослідження.

IV група - хворі із СЕІ, яким проводилась стандартна терапія у поєднанні із призначенням сорбілакту та L-аргініну з першого дня включення у дослідження.

5 При цьому, відповідно до розроблених критеріїв, на перший день дослідження у першу групу включено 31 пацієнт, у другу групу включено 27 пацієнтів, у третю 29 пацієнтів, а у четверту 30 пацієнтів.

10 За 2-4 години до введення сорбілакту хворим III і IV групи здійснювали забір крові та сечі. Проводили внутрішньовенне крапельне (в/в кр.) введення сорбілакту із розрахунку 6-7 мл/кг маси тіла. Хворим II та IV групи після закінчення інфузії сорбілакту в/в краплинно вводили L-аргінін. Повторне дослідження гемодинаміки проводили через 3 год. від початку інфузії сорбілакту. Кров та сечу забирали через 4 год. від початку інфузії сорбілакту. Вказані дослідження проводили на перший, четвертий та сьомий день.

15 Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), оскільки вона є процесом, що є базисом реалізації екскреторної, детоксикаційної, волюморегулюючої, осморегулюючої та ін. функцій нирок.

Результати досліджень наведені в наступній таблиці.

Таблиця

Швидкість клубочкової фільтрації у хворих досліджуваних груп

| Група | Контрольна група, ССЗВ | Стандартна терапія та L-аргінін | Стандартна терапія та сорбілакт | Стандартна терапія, сорбілакт та L-аргінін |
|------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | I | II | III | IV |
| Перший день, ШКФ мл/хв | 118±2,7 | 66±2,1** | 73±2,5* | 81±2 9* *** |
| Кількість хворих | 31 | 27 | 29 | 30 |
| Третій день, ШКФ мл/хв | - | 75±2,0** | 87±2,4* | 91±3,7* *** |
| Кількість хворих | - | 22 | 24 | 21 |
| Сьомий день, ШКФ мл/хв | - | 81±1,9** | 102±2,3* | 114±4,1*** |
| Кількість хворих | - | 16 | 13 | 10 |

*/р - статистично достовірна різниця між II та I групами, між IV та II групами;

**/р - статистично достовірна різниця між III та II групами.

***/р - статистично достовірна різниця між IV та III групами.

20 Аналіз отриманих результатів демонструє зростання ШКФ на 23 % на перший день у випадку поєднаної нефропротекції сорбілактом та L-аргініном у порівнянні із пацієнтами із стандартним лікуванням та призначенням L-аргініну, проте показник не досягав рівня контрольної групи. На третій день дослідження ШКФ у пацієнтів IV групи був більший на 21 % у порівнянні із пацієнтами II групи, проте також не досягав референтних значень контролю. ШКФ у пацієнтів, що для нефропротекції отримували сорбілакт та L-аргінін у поєднанні із стандартною терапією, на сьомий день дослідження досягав референтних значень контролю та був більший на 41 % у порівнянні із показником ШКФ II групи і на 7 % більший у порівнянні із пацієнтами III групи.

30 Таким чином, поєднане застосування сорбілакту та L-аргініну чинить нефропротективний ефект, що підтверджується зростанням швидкості клубочкової фільтрації.

Аргінін-доповнююча нефропротекція сорбілакту є ефективною та доцільною у комплексній терапії синдрому ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу, що було підтверджено за допомогою клінічних досліджень.

35 Запропонований спосіб дозволяє ефективно проводити нефропротекцію при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу шляхом поєднаного застосування сорбілакту та L-аргініну додатково до стандартної нефропротекторної терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб нефропротекції при синдромі ендогенної інтоксикації гнійно-септичного генезу шляхом додаткового до стандартної нефропротекторної терапії призначення інфузії 4,2 % розчину L-аргініну внутрішньовенно краплинно при початковій швидкості 10 крапель/хв, через 20 хвилин збільшуючи швидкість до 30 крапель/хв, загальна тривалість введення L-аргініну 1,5 год., який **відрізняється** тим, що додатково попередньо проводять інфузію сорбілакту із розрахунку 6-7 мл/кг маси тіла внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 7-8 мл/хв.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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