

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **13213**

(13) **С1**

(46) **2010.06.30**

(51) МПК (2009)
А 61К 31/185
А 61Р 1/00

(54)

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ДИФФУЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

(21) Номер заявки: а 20081140

(22) 2008.09.04

(43) 2010.04.30

(71) Заявитель: Республиканское унитарное производственное предприятие "Белмедпрепараты" (ВУ)

(72) Авторы: Мараховский Юрий Харитонович; Мараховский Кирилл Юрьевич; Петров Петр Тимофеевич; Лапковский Михаил Павлович; Трухачева Татьяна Викторовна; Чернецкая Юлия Григорьевна; Демид Дмитрий Иосифович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Республиканское унитарное производственное предприятие "Белмедпрепараты" (ВУ)

(56) RU 2249416 С1, 2005.

RU 2131247 С1, 1999.

EA 009521 В1, 2008.

АДАМЕНКО Е.И. и др. Медицинская панорама. - 2005. - № 4. - С. 33-35.

НЕФЕДОВ Л.И. и др. Известия академии наук Беларуси. Серия химических наук. - 1997. - № 2. - С. 39-48.

(57)

Средство для лечения хронического диффузного поражения печени, отличающееся тем, что содержит L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, глюкозу и воду для инъекций при следующем соотношении компонентов:

L-валин, г	1,0-10,0
L-изолейцин, г	1,0-10,0
L-лейцин, г	2,0-20,0
глюкоза, г	40,0-200,0
вода для инъекций	до 1 л,

причем L-валин, L-изолейцин и L-лейцин содержит в соотношении 1:1:2.

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицины и может быть использовано в качестве лекарственного средства для лечения хронического диффузного поражения печени.

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) являются существенной медицинской проблемой во всем мире в силу связанных с ними высокой летальностью и инвалидизацией, а также значительного их воздействия на качество жизни. Эффективность медицинской помощи при ХДЗП определяется прежде всего остановкой прогрессирующего патологического процесса по линии стеатоз-гепатит-фиброз-цирроз-летальность, что достигается путем компенсации факторов прогрессирувания, среди которых основным является мальнутриция. Мальнутриция при ХДЗП в настоящее время признана основным фактором, приводящим к неблагоприятному течению ХДЗП и смерти. При этом мальнутриция при ХДЗП рассматривается как практически неконтролируемая обычными фармакологическими средствами и для компенсации нуждается в дополнительном исполь-

ВУ 13213 С1 2010.06.30

зовании (парентеральном или энтеральном) специальных композиционных составов аминокислот. Более того, в зависимости от стадии развития самих ХДЗП и степени тяжести состояния больного необходимо использовать различные композиционные составы аминокислот, имеющие особенно важное значение при протеиново-энергетической мальнутриции. Установлено, что успешная компенсация мальнутриции при ХДЗП обеспечивает продление жизни и эффективное нивелирование основных синдромных проявлений даже при циррозе печени.

В работе [1] показано, что разветвленные аминокислоты (валин, лейцин и изолейцин) оказывают положительное действие на течение ХДЗП, что было подтверждено в серии рандомизированных исследований, выполненных в последние 10 лет [2].

Аналогом заявляемого средства является лекарственное средство Геп-Мерц [3], представляющее 50 % концентрат орнитина аспартата для приготовления раствора для инфузий, в ампулах вместимостью 10 мл. Лекарственное средство представляет собой стабильную соль двух аминокислот L-орнитина и L-аспартата. L-орнитин активирует в перипортальных гепатоцитах орнитинкарбамоилтрансферазу и карбамоилфосфатсинтетазу I - ведущий фермент цикла синтеза мочевины. L-орнитин и L-аспартат являются субстратами цикла синтеза мочевины и глутамина. Это наиболее важно для больных циррозом печени, когда активность ферментов орнитинового цикла снижена и синтез глутамина в мышцах является основной реакцией обезвреживания аммиака. Орнитина аспартат применяют при острых и хронических заболеваниях печени, сопровождающихся гипераммониемией, печеночной энцефалопатией (латентной и выраженной), в т.ч. в составе комплексной терапии при нарушениях сознания (прекома или кома), при парентеральном питании пациентов с белковой недостаточностью (как корректирующая добавка). Показано, что орнитин-аспартат при парентеральном применении оказывает положительный терапевтический эффект на течение портосистемной энцефалопатии при циррозах печени [4]. Перед внутривенным введением содержимое ампул растворяют в 500 мл инфузионного раствора, обычно применяют - 20 г (4 ампулы), при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояний - до 40 г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузий - 5 г/ч (аналог).

В патенте [5] заявлен способ лечения заболеваний печени, заключающийся в применении орнитина аспартата, 10 г которого предварительно растворяют в 400 мл раствора низкомолекулярного декстрана.

Прототипом является белковый продукт "Гепамин" [6], содержащий комплекс аминокислот с разветвленной боковой цепью (L-валин, L-лейцин и L-изолейцин), L-аргинин и гуммиарабик при их соотношении по массе соответственно (47,5-50,5):(20,0-23,0):(22,5-25,5). При этом комплекс аминокислот с разветвленной боковой цепью включает L-валин, L-лейцин и L-изолейцин. Изобретение позволяет получить продукт, сбалансированный по аминокислотному составу, который может быть использован в диетическом питании людей для нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта и печени. Недостатком прототипа является отсутствие углеводного компонента, а именно глюкозы, так как установлено, что синтез белка более эффективно обеспечивается незаменимыми аминокислотами при совместном их введении с углеводами. Более того, даже при физических нагрузках анаболический эффект незаменимых аминокислот потенцируют углеводы.

Лечение пациентов данными лекарственными средствами должно сопровождаться введением необходимых количеств углеводов. Задачей изобретения является создание средства для лечения хронического диффузного поражения печени, более эффективного и удобного для применения. Поставленная задача решается тем, что средство содержит L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, глюкозу и воду для инъекций при следующем соотношении компонентов:

L-валин, г	1,0-10,0
L-изолейцин, г	1,0-10,0

ВУ 13213 С1 2010.06.30

L-лейцин, г	2,0-20,0
глюкоза, г	40,0-200,0
вода для инъекций	до 1 л,

причем L - валин, L - изолейцин и L - лейцин содержит в соотношении 1:1:2.

Заявляемое средство предназначено для комплексного лечения и профилактики хронических диффузных заболеваний печени путем коррекции мальнутриции. L-валин, L-изолейцин и L-лейцин относятся к незаменимым (эссенциальным) разветвленным аминокислотам. L-изолейцин обладает кетогенной функцией, находится в больших количествах в глобулинах плазмы крови, играет ключевую роль в утилизации пищи, L-лейцин обладает кетогенной функцией, важен для ассимиляции сывороточных глобулинов в организме, активизирует эндокринную систему, L- валин легко переаминируется в другие необходимые организму аминокислоты. Глюкоза обеспечивает энергетический обмен, является источником легко усваиваемого организмом ценного питательного материала.

Соотношение незаменимых разветвленных аминокислот (лейцин: изолейцин:валин) составляет - 2:1:1. Введение больным парентеральных гепа-растворов способствует увеличению концентрации аминокислот с разветвленной цепью и восстановлению нарушенного баланса этих аминокислот. При инфузионном введении в вену гипертонических (10 %, 20 % и 40 %) растворов глюкозы повышается осмотическое давление крови, усиливается не только ток жидкости из тканей в кровь, но и сократительная деятельность сердечной мышцы, повышаются процессы обмена веществ, улучшается антитоксическая функция печени, расширяются сосуды, увеличивается диурез.

Средство для лечения хронических диффузных заболеваний печени получают следующим образом.

Пример 1.

В аппарат с мешалкой вносят 900 мл воды для инъекций, 40,0 г глюкозы, 10,0 г валина, 10,0 г изолейцина, 20,0 г лейцина и перемешивают до полного растворения компонентов. Раствор обрабатывают активным углем из расчета 3 г/л при температуре $(75 \pm 5) ^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Полученную суспензию охлаждают при перемешивании до температуры $(30 \pm 5) ^\circ\text{C}$ и проводят фильтрацию с целью удаления активного угля. При необходимости корректируют рН полученного раствора до значения 5,0-7,0. Доводят объем раствора водой для инъекций до 1 л, перемешивают. Раствор подвергают стерилизующей фильтрации, после чего разливают в асептических условиях по 100, 200 или 400 мл, герметично укупоривают и проводят термическую стерилизацию. Таким образом получают стерильное, апиrogenное, нетоксичное заявляемое средство. Лекарственное средство готово к применению.

Пример 2.

Отличается от примера 1 тем, что исходные компоненты берут в следующем соотношении:

L-валин, г	1,0
L-изолейцин, г	1,0
L-лейцин, г	2,0
глюкоза, г	200,0
вода для инъекций	до 1 л.

Пример 3.

Отличается от примеров 1 и 2 тем, что исходные компоненты берут в следующем соотношении:

L-валин, г	6,0
L-изолейцин, г	6,0
L-лейцин, г	12,0
глюкоза, г	100,0
вода для инъекций	до 1 л.

ВУ 13213 С1 2010.06.30

Лекарственное средство применяют как источник разветвленных аминокислот, необходимых для синтеза биологически важных компонентов, дефицит которых отмечается при хронических диффузных заболеваниях печени.

Доклинические исследования проведены на базе кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории БелМАПО. Заявленное средство - аминокислотный композит эссенциальных разветвленных аминокислот (АКЭРА) - было оценено на экспериментальной модели ХДЗП. Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах линии стадного разведения с массой тела 180-250 г, содержащихся в условиях стационарного вивария. Моделирование хронического диффузного поражения печени инициировали введением тетрахлорметана (ТХМ), внутрибрюшинно 2 раза в неделю, из расчета 0,16 мл/200 г массы тела животного. В хронических опытах средство АКЭРА вводили белым крысам перорально, ежедневно, в дозах - 2500 мг на кг массы (I группа), 250 мг на кг массы (II группа) и 25 мг на кг массы (III группа) в течение 60 суток на фоне моделирования хронического диффузного поражения печени ТХМ. Оценку осуществляли через 30 и 60 суток.

У 23 животных, получающих препарат АКЭРА на фоне ТХМ в течение 60 суток, гибели животных не отмечалось, летальность составила при 99 % ДИ (Fisher's) = 0,00 - 20,58, что ниже летальности при использовании только ТХМ (13,3 % (Fisher's) 99 % С.І. = 0,67 - 61,80) [Результаты сопоставления по критерию фи: Chi-square = 4,237 P = 0,052].

Таблица 1

Сопоставление основных показателей (прибавка массы тела и соотношение массы органов мишеней)

Основные показатели	Средняя	Доверительный интервал при:		Дисперсия	Ошибка средней
		-95,0 %	+ 95,0 %		
Доза АКЭРА 2500 мг/кг на фоне ТХМ					
Прирост массы тела, %	8,07	4,18	11,96	4,21	1,59
Коэф. масса печени/масса тела	3,6	3,2	4,1	0,5	0,2
Коэф. масса селезенки/масса тела	0,33	0,28	0,38	0,05	0,021
Доза АКЭРА 250 мг/кг на фоне ТХМ					
Прирост массы тела, %	28,9	20,2	37,5	9,4	3,5
Коэф. масса печени/масса тела	3,9	3,5	4,5	5,4	2,0
Коэф. масса селезенки/масса тела	0,37	0,26	0,49	0,1	0,05
Доза АКЭРА 25 мг/кг на фоне ТХМ					
Прирост массы тела, %	4,9	0,8	9,0	4,4	1,7
Коэф. масса печени/масса тела	4,0	3,7	4,2	0,3	0,1
Коэф. масса селезенки/масса тела	0,4	0,38	0,44	0,04	0,01
Только ТХМ без введения АКЭРА					
Прирост массы тела, %	-14,4	-16,7	-12,1	2,5	1,0
Коэф. масса печени/масса тела	4,4	3,9	4,8	0,4	0,16
Коэф. масса селезенки/масса тела	0,61	0,42	0,81	0,2	0,08

При введении АКЭРА на фоне формирующегося ХДЗП отмечается сохранение положительной прибавки массы тела ($p < 0,05$), как и у контрольных животных, и тенденция к сохранению нормального соотношения массы селезенки к массе тела, как у контрольных животных. Следует отметить, что доза в 250 мг/кг является оптимальной в обеспечении компенсации мальнутриции по показателю массы тела.

При сопоставлении по биохимическим показателям группы только ТХМ с группой АКЭРА + ТХМ отмечена стабилизация на уровне контрольной группы животных, при введении аминокислот по: общий белок - 65,5 (ДИ 95 % = 61,9-69,2) против 72,3 (ДИ

ВУ 13213 С1 2010.06.30

95 % = 69,0-75,7), мочевины - 8,8 (ДИ 95 % = 7,8-9,8) против 4,1 (ДИ 95 % = 3,5-4,6), глюкоза - 9,5 (ДИ 95 % = 9,3-9,7) против 6,7 (ДИ 95 % = 6,3-7,0) и тенденция к уменьшению степени активности ферментов цитолиза АЛАТ - 158,3 (ДИ 95 % = 124,3-192,3) против 126,5 (ДИ 95 % = 107,5-145,5), АСАТ - 295,1 (ДИ 95 % = 255,9-334,2) против 236,6 (ДИ 95 % = 213,2-260,0).

Таблица 2

Описательная статистика градационной оценки фиброза и активности по шкале "METAVIR"

Показатели	N	Средняя	Доверительный интервал при:		Дисперсия
			-95,0 %	+ 95,0 %	
Фиброз при ТХМ	15	2,9	2,5	3,3	0,7
Активность при ТХМ	15	1,6	1,3	1,9	0,5
Фиброз при ТХМ + АКЭРА	22	3,4	3,2	3,6	0,5
Активность при ТХМ + АКЭРА	22	1,7	1,5	2,0	0,5
Активность + фиброз при ТХМ	15	4,6	3,8	5,4	1,4
Активность + фиброз при ТХМ + АКЭРА	22	5,1	4,8	5,5	0,8

Сопоставление полученных результатов показывает, что АКЭРА не ухудшает степень активности цитолиза и интенсивность фиброза в печени при их градационной оценке.

Результаты эксперимента на крысах показали, что хроническое (60 суток) внутрибрюшинное введение тетрахлорметана в дозе 0,16 мл/200 г массы тела 2 раза в неделю оказывает токсическое воздействие с частотой летальных исходов 13,3 %, определяемое влиянием токсиканта со специфическим гепатотропным эффектом. При этом введение заявляемого средства на основе разветвленных аминокислот достоверно уменьшает частоту летальных исходов ($p = 0,05$), оказывает благоприятный эффект на уровень общего белка, мочевины, глюкозы и холестерина крови.

Средство для лечения хронического диффузного поражения печени вводят пациенту внутривенно, медленно, скорость не должна превышать 400 мл за 3 часа, что соответствует примерно 2,2 мл в минуту. Дозу препарата устанавливают индивидуально, с учетом состояния пациента и степени тяжести заболевания.

Источники информации:

1. Shaw S., Lieber Cs. Plasma amino acid abnormalities in the alcoholism/ Gastroenterology. 1978; 74,677.
2. Bianchi G.P. et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic hepatic encephalopathy: randomised crossover comparison/J. Intern Med. 1993; 233, 385-392.
3. <http://lekarstwo.ru/preparati/hepa-merz.html/>.
4. Kircheis G. et al. Therapeutic efficacy of L-ornitin-L-aspartat infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind trial/ Hepatology. 1997; 25; 1351-1360.
5. Патент России RU 2286773, 2006.
6. Патент России RU 2249416, 2005 (прототип).