(19) **RU** (11) **2 058 780** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 35/48, 38/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 92007680/14, 17.11.1992

(46) Дата публикации: 27.04.1996

(56) Ссылки: **Авторское свидетельство СССР N 1141244, кл. A 61K 35/52, 1986.**

(71) Заявитель:
Совместное русско-американское акционерное общество закрытого типа "Неофарм"

(72) Изобретатель: **Хавинсон В.Х., Серый С.В., Кожемякин А.Л., Валеев Р.И.**

(73) Патентообладатель:
Совместное русско-американское акционерное общество закрытого типа "Неофарм"

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ТОНИЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ НА ГЛАДКУЮ МУСКУЛАТУРУ ВЕН, МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, более конкретно к фармакологии. В основу изобретения положена задача расширения области применения препарата простатилен. Предложено использовать простатилен в качестве средства, обладающего тонизирующим действием на гладкую мускулатуру вен, мочевого пузыря и предстательной железы.

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

(19) **RU** (11) **2 058 780** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 35/48, 38/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 92007680/14, 17.11.1992

(46) Date of publication: 27.04.1996

(71) Applicant:
Sovmestnoe russko-amerikanskoe aktsionernoe obshchestvo zakrytogo tipa "Neofarm"

(72) Inventor: Khavinson V.Kh., Seryj S.V., Kozhemjakin A.L., Valeev R.I.

(73) Proprietor:
Sovmestnoe russko-amerikanskoe aktsionernoe obshchestvo zakrytogo tipa "Neofarm"

(54) AGENT SHOWING TONIC ACTION ON THE VEIN, BLADDER AND PROSTATE GLAND SMOOTH MUSCLE

(57) Abstract:
FIELD: medicine, pharmacology. SUBSTANCE: preparation prostatilen is proposed as an agent showing tonic effect on the smooth muscle of veins, bladder and prostate gland. EFFECT: broaded range of the preparation use.

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к применению лекарственного препарата "Простатилен" при лечении заболеваний венозных и лимфатических сосудов, мочевого пузыря, предстательной железы и функционально связанных с ними анатомических образований в качестве средства, тонизирующего гладкомышечные структуры данных органов.

Известен лекарственный препарат полипептидной природы "Простатилен". Данный препарат получен по технологии, которая позволяет выделить комплекс водорастворимых низкомолекулярных пептидов (имеющих молекулярный вес до 10 кДа), не имеющих молекулярной видоспецифичности и антигенных свойств и, следовательно, лишенных побочных эффектов, связанных с этими свойствами.

Известно применение простатилена для лечения хронического простатита и лечения послеоперационной задержки мочи.

Известны также фармакологические препараты, обладающие тонизирующим действием на гладкую мускулатуру таких органов, как вены и мочевой пузырь. Преимущественно это препараты из группы адрено- и холиноагонистов: адреналин, норадреналина гидротартрат, мезатон, изадрин, ацетилхолин, карбахолин, ацеклидин, прозерин, физостигмин, галантамин и др. Однако практически все из них обладают очень небольшой "терапевтической широтой" т.е. диапазоны доз, оказывающих лечебное действие и вызывающих побочные эффекты, в значительной степени перекрываются. Между тем, побочные эффекты, сопровождающие применение данных лекарственных средств весьма серьезны и разнообразны: нарушения сердечного ритма и проводимости, влияние на центральную нервную систему, артериальная гипертензия, бронхоспазм, болезненные спастические реакции со стороны органов желудочно-кишечного тракта и т.д. В связи с этим, препараты этих групп имеют обширный список противопоказаний и их применение в лечебной практике ограничено лишь критическими, неотложными ситуациями и не может быть использовано для курсового или долговременного планового лечения острых и хронических заболеваний.

В основу данного изобретения положена задача расширения области применения препарата "Простатилен", не обладающего побочными эффектами других фармакологических средств, способных тонизировать гладкую мускулатуру. В частности, предлагается использование данного препарата в качестве средства, обладающего тонизирующим действием на гладкую мускулатуру вен, мочевого пузыря и предстательной железы.

Нами проведены исследования, выявившие неизвестное ранее специфическое действие простатилена на функциональную активность ряда гладкомышечных тканей, в частности: вены, мочевого пузыря и предстательной железы. Препарат оказывал дозозависимое стимулирующее влияние на спонтанную или вызванную физиологическими стимулами сократительную активность изолированных гладкомышечных препаратов, приготовленных из данных органов.

Ниже приведены примеры, наглядно демонстрирующие новые свойства простатилена, выявленные в экспериментах на изолированных гладкомышечных препаратах, приготовленных из вен, мочевого пузыря и предстательной железы.

П р и м е р 1. Влияние простатилена на сократительную активность изолированного гладкомышечного препарата вены.

Сократительную способность изолированных гладкомышечных препаратов портальной вены 36 крыс оценивали в изотоническом режиме в присутствии возрастающих концентраций простатилена: от 0,01 до 10 мкг/мл.

Простатилен не оказывал достоверного действия на уровень базального (спонтанного) тонуса, однако дозозависимо увеличивал частоту и амплитуду спонтанных фазно-тонических сокращений гладкомышечных клеток вены. Наиболее эффективными концентрациями были 0,1 и 1,0 мкг/мл, при которых прирост регистрируемых значений составлял в зависимости от показателя 35-65 процентов к исходному уровню спонтанной фазно-тонической активности.

Таким образом, простатилен проявляет стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру вен в широком диапазоне концентраций. Данное обстоятельство может играть существенную роль при лечении состояний и заболеваний, связанных с понижением тонуса или несостоятельностью не только венозных, но и лимфатических сосудов, поскольку функционирование последних во многом подобно функционированию мелких венул, а закономерности гемофлебодинамики и лимфообращения имеют много общего.

П р и м е р 2. Влияние простатилена на сократительную активность изолированного гладкомышечного препарата мочевого пузыря.

Контрактные свойства изолированных гладкомышечных препаратов мочевого пузыря 96 крыс регистрировали в изотоническом режиме в присутствии возрастающих концентраций простатилена: от 0,001 до 100 мкг/мл.

Установлено, что простатилен дозозависимо повышал уровень базального (спонтанного) тонуса, а также частоту и амплитуду спонтанных сокращений гладкомышечных клеток мочевого пузыря. Наиболее эффективными концентрациями были 0,1 и 1,0 мкг/мл, при которых прирост регистрируемых значений составлял 55-80 процентов от исходного уровня сократительной активности.

Таким образом, простатилен обладает способностью повышать функциональную активность гладкомышечной ткани мочевого пузыря и в связи с этим его применение является целесообразным при заболеваниях, поражающих детрузор и сфинктер мочевого пузыря, а также такие тесно связанные с ними в анатомическом и функциональном отношении образования, как мочеточники и уретра.

П р и м е р 3. Влияние простатилена на сократительную активность гладкой мышцы изолированного препарата предстательной железы.

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

Сократительную способность изолированных препаратов предстательной железы 32 морских свинок оценивали в изотоническом режиме в присутствии возрастающих концентраций простатилена: от 0,01 до 100 мкг/мл. Изучали влияние простатилена на спонтанные фазно-тонические сокращения гладкой мышцы предстательной железы, а также на сокращение гладкомышечных клеток простаты, индуцированное электрическим стимулом, ацетилхолином или норадреналином.

Простатилен не оказывал достоверного воздействия на уровень базального (спонтанного) тонуса, частоту и амплитуду спонтанных фазно-тонических сокращений гладкомышечных клеток предстательной железы.

Вместе с тем, простатилен достоверно усиливал ответ гладкой мышцы простаты на электрическую стимуляцию, причем наиболее эффективной концентрацией, при которой обнаружено 40% усиление ответа, является доза 1,0 мкг/мл. Кроме того, простатилен вызывал достоверное увеличение амплитуды фазно-тонических сокращений в ответ на ацетилхолин (в зависимости от концентрации простатилена прирост составлял 24-60% с максимальным эффектом при концентрации препарата 10,0 мкг/мл) и норадреналин (эффективная концентрация простатилена составила 100,0 мкг/мл, при которой амплитуда сокращений на 54% превышала уровень контроля).

Таким образом, простатилен в широком диапазоне концентраций стимулирует сократительную реакцию гладкомышечных элементов предстательной железы в ответ на естественные физиологические стимулы. Данный эффект препарата способствует усилению микроциркуляции и улучшению оттока секрета из предстательной железы. Подобное действие простатилена представляется весьма важным с точки зрения коррекции нарушений, сопровождающих любые изменения кровообращения и трофики предстательной железы (а следовательно функционально и анатомически связанных с ней органов) вызванные застоем крови в малом тазу, дизритмией половой жизни, переохлаждением, травматизацией мягких тканей промежности и т.д.

Полученные результаты соответствуют критерию "новизна", поскольку способность воздействовать на функциональную активность ряда гладкомышечных тканей ранее не была известна из общедоступных, в том числе и зарубежных, источников. Заявляемое изобретение обладает также должным "изобретательским уровнем", поскольку из "уровня техники" явным образом не следует способность простатилена действовать именно на гладкомышечные структуры таких анатомических образований как вены, мочевой пузырь и предстательная железа.

Выявленные в результате экспериментального изучения новые свойства простатилена позволяют считать показанным его лечебное применение при ряде заболеваний вен, мочевого пузыря, предстательной железы, а также функционально и анатомически связанных с ними органов, поскольку снижение функциональных способностей этих преимущественно гладкомышечных образований является неотъемлемой чертой практически всех патологических процессов, поражающих данные органы. Таким образом, лечебное применение простатилена является целесообразным при перечисляемых ниже заболеваниях вен и лимфатических сосудов, мочевого пузыря, предстательной железы, а также функционально и анатомически связанных с ними органов. Перечень патологических состояний приводится в соответствии с международной классификацией заболеваний (ICD, Вашингтон, США, 1968).

1. Заболевания вен и лимфатических сосудов (включают пункты ICD 450-457, а также другие подобные состояния, упоминаемые в данном разделе классификации):

450 состояния, связанные с тромбоэмболией легочных сосудов и инфарктом легкого;

в том числе как осложнение при беременности, родах и в послеродовом периоде (634.9, 670, 673.9)

451 флебиты и тромбофлебиты;

в том числе как осложнение при беременности, родах и в послеродовом периоде (634.9, 671, 677.9)

451.0 нижних конечностей;

451.9 другой локализации;

в том числе интракраниальных венозных синусов (321, 438) и системы портальной вены (572);

452 тромбоз портальной железы;

453 состояния, связанные с тромбоэмболией вен другой локализации;

в том числе церебральных (433, 434), коронарных (410), интракраниальных венозных синусов (321, 438), мезентериальных (444.2), портальной (452), легочной (450), а также как осложнение при беременности, родах и в послеродовом периоде (634.9, 671, 677.9);

454 варикоз вен нижних конечностей;

454.0 с трофическими язвами;

454.1 с застойным дерматитом, без трофических язв;

454.9 другие состояния, без трофических язв;

455 геморрой;

456 варикоз вен другой локализации;

456.0 пищевода;

456.1 мошонки;

456.9 других локализаций;

457 неинфекционные заболевания лимфатических сосудов;

в том числе хилоцеле и другие заболевания мужских половых органов (607.9), слоновость (757.2, 629.9), лимфангиит (681, 682).

2. Заболевания мочеточников, мочевого пузыря и уретры (пункты ICD 592-599, а также другие подобные состояния, упоминаемые в данном разделе классификации):

592 камни мочеточников;

593 другие виды патологии мочеточников;

593.3 различные виды обструкции мочеточников;

593.4 гидроуретер;

593.5 другие заболевания мочеточников;

594 камни мочевого пузыря и уретры;

595 циститы;

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

в том числе возникающие во время беременности и послеродовом периоде (635.1), связанные с абортом (640-645) и внематочной беременностью (631.0- 631.3);

596 другие заболевания мочевого пузыря;

596.0 свищ мочевого пузыря;

596.1 дивертикул мочевого пузыря;

596.2- контрактура мочевого пузыря;

596.3 паралич мочевого пузыря;

596.9 другие заболевания мочевого пузыря;

в том числе цистоцеле, грыжа, и пролапс пузыря у женщин (623.0);

597 уретриты;

598 стриктуры уретры;

в том числе врожденный стеноз (753.6);

599 другие заболевания мочевого тракта,

в том числе возникающие во время беременности и послеродовом периоде (635.9), связанные с абортом (640-645) и внематочной беременностью (631.0-631.3);

599.0 неклассифицированные инфекции мочевого тракта;

599.1 неклассифицированные мочевые свищи;

599.2 карункула уретры;

599.9 другие заболевания мочевого тракта;

в том числе уретроцеле у женщин (623.2);

3. Заболевания предстательной железы и функционально связанных с ней органов (пункты ICD 600-607, в том числе вызванные сифилисом090-097} гонококковой инфекцией098} или другими венерическими заболеваниями099}):

600 гиперплазия простаты;

601 простатиты;

602 другие заболевания простаты;

603 гидроцеле;

в том числе врожденное гидроцеле (752.4);

604 орхиты и эпидидимиты;

в том числе возникающие при эпидемическом паротите (072);

605 фимоз и парафимоз;

606 мужская стерильность;

607 другие заболевания мужских половых органов;

607.0 лейкоплакия полового члена;

607.1 эритроплазия полового члена;

607.2 хроническая ульцерация полового члена;

607.3 баланит;

607.4 воспаление семенных пузырьков;

607.5 другие воспалительные заболевания;

в том числе абсцесс семенных желез (604);

607.6 сперматоцеле;

607.7 перекрут семенных желез и других органов мошонки;

607.8 атрофия семенных желез;

607.9 другие заболевания.

Согласно настоящему изобретению, данное вещество может быть введено парентерально, внутрь, в прямую кишку или уретру, а также в виде накожной аппликации и при физиотерапевтических воздействиях в составе любой лекарственной формы или композиции. Оптимальный диапазон доз внутримышечной инъекционной формы препарата, представляющей собой лиофилизированный белый порошок во флаконах, растворяемый в воде для инъекций, составляет от 0,05 до 0,5 мг/кг веса тела в однократной дозе для взрослых (5-50 мг). Простатилен рекомендуется применять в указанных выше дозах в течение 1-30 дней, в зависимости от заболевания, характера его течения и степени тяжести. Курс лечения может быть повторен через 1-6 месяцев.

Препарат "Простатилен" рекомендован Фармакологическим комитетом МЗ СССР к клиническим испытаниям (протокол N 3 от 14.02.1990). Проведенные нами клинические исследования лечебной эффективности простатилена при заболеваниях вен, мочевого пузыря и предстательной железы продемонстрировали высокую клиническую эффективность данного препарата и убедительно доказали значимость его тонизирующего воздействия на гладкомышечную ткань этих органов при их патологии.

Ниже приведены примеры клинических исследований простатилена при патологических процессах, поражающих вены, мочевой пузырь и предстательную железу, "подтверждающие возможность осуществления" данного изобретения.

П р и м е р 1. Применение простатилена при тромбофлебите поверхностных вен нижних конечностей.

Простатилен применяли у 28 больных в возрасте 57-66 лет (11 мужчин, 17 женщин) с диагнозом тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей. У 25 больных заболевание развилось на фоне варикозного расширения вен, у трех на фоне рожистого воспаления. Контрольную группу составили 19 больных, у которых тромбофлебит развился на фоне варикозного расширения вен. У всех больных отмечались характерные клинические проявления, включающие болезненность и гиперемию по ходу пораженных вен, отечность конечности, субфебрильную, а у отдельных больных фебрильную температуру тела.

Простатилен применяли по 10 мг ежедневно, внутримышечно в течение 10-15 дней на фоне традиционной терапии, включавшей противовоспалительные средства, антиагреганты, антикоагулянты, антибиотики. Больные контрольной группы получали только традиционную терапию.

В ходе лечения, проводимого с применением простатилена, у больных опытной группы отмечалась более быстрая положительная динамика самочувствия и состояния в сравнении с контрольной группой. Так, нормализация температуры тела произошла в среднем на 3,3 дня быстрее, устранение болезненности и гиперемии по ходу пораженных сосудов на 4,6 дня, отеков конечности на 5,1 дня, уплотнений на 4,7 дня.

Значимость тонизирующего влияния простатилена на гладкую мускулатуру вен для результатов проведенного лечения была продемонстрирована данными функциональных исследований в динамике. Так, по сравнению с показателями для лечения у 24-х больных достоверно улучшились данные плетизмографии или флебоманометрии, позволяющие судить о скорости венозного кровотока и функциональной активности венозной стенки.

Таким образом, использование простатилена в комплексной терапии тромбофлебита поверхностных вен нижних

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

конечностей существенно повышает эффективность проводимого лечения, что свидетельствует о благоприятном воздействии препарата на процессы гемофлебодинамики и функциональной активности венозной стенки и подтверждают целесообразность применения простатилена при заболеваниях венозных и лимфатических сосудов.

П р и м е р 2. Применение простатилена при расстройствах акта мочеиспускания.

2.1. Простатилен применяли у 24 больных в возрасте 28-45 лет (4 мужчин, 20 женщин) с диагнозом первичной атонии мочевого пузыря, который устанавливали после полного исключения подпузырной обструкции, при количестве остаточной мочи от 70 до 400 мл и снижении показателей урофлоуграфии. Все больные предъявляли жалобы на затрудненное мочеиспускание и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Лечение проводили в течение 10-15 дней (по 10 мг внутримышечно, ежедневно) на фоне традиционной терапии холиномиметиками.

Эффективность лечения, оцениваемая по динамике жалоб, исчезновению остаточной мочи и нормализации объемной скорости мочеиспускания, составила 83,3% (20 больных из 24).

В контрольной группе из 18 человек (возраст больных от 22 до 39 лет), получавших только традиционную терапию, эффективность лечения составила только 22,2% (4 больных из 18).

Влияние простатилена на тонус мышц мочевого пузыря в этих исследованиях было убедительно продемонстрировано достоверной положительной динамикой показателей урофлоуграфии у 20 больных из 24-х.

2.2 Простатилен применяли у 23 пациентов в возрасте 26-57 лет (14 мужчин, 9 женщин) с недержанием мочи различного генеза. У всех мужчин недержание мочи развилось после аденомэктомии предстательной железы, у женщин ее возникновение было связано с недостаточностью сфинктера мочевого пузыря (4) или опущением стенок влагалища (5). Лечение проводили в течение 5-15 дней (по 10 мг внутримышечно, ежедневно).

У 17 из 23 пациентов (12-ти мужчин, 4-х женщин с недостаточностью сфинктера мочевого пузыря и 1-й женщины с опущением стенок влагалища) отмечено практически полное прекращение непроизвольного выделения мочи. Таким образом, эффективность проведенного лечения составила 85,7% у мужчин с аденомэктомией в анамнезе, 100% у женщин с недостаточностью сфинктера мочевого пузыря и 20% у женщин с опущением стенок влагалища.

Воздействие простатилена на тонус гладкомышечного сфинктера мочевого пузыря в данном случае было убедительно продемонстрировано динамикой данных цистосфинктеротонометрии, выявивших практически полную нопмализация тонуса сфинктера у 15 больных из 23.

Таким образом, применение простатилена не только повышает сократительную способность гладкомышечных элементов мочевого пузыря, но также дифференцированно воздействует на различные отделы гладкомышечных образований и способствует восстановлению сложных условно- и безусловно-рефлекторных актов, определяющих согласованное взаимодействие детрузора и сфинктера мочевого пузыря.

П р и м е р 3. Применение простатилена при аденоме предстательной железы.

Эффективность простатилена была оценена у 28 больных аденомой предстательной железы II стадии в возрасте 53-68 лет. Жалобы носили преимущественно дизурический характер. Больные были разделены на две группы в зависимости от количества остаточной мочи: 11 больных до 100 мл и 17 более 100 мл. Контрольную группу составили 52 больных аденомой предстательной железы II стадии в возрасте от 52 до 71 года, из которых у 19 больных количество остаточной мочи составляло до 100 мл, у 33 более 100 мл. Все больные проходили стационарное обследование с целью определения целесообразности проведения оперативного лечения аденомы.

Простатилен применяли ежедневно, внутримышечно, по 10, мг в течение 10-15 дней, на фоне симптоматической терапии. Больные контрольной группы получали только симптоматическую терапию. Эффективность лечения оценивали по динамике: дизурических жалоб, размеров железы, определяемых физикально и сонографически, показателей урофлоуграфии, а также на основании принятия решения о неизбежности внепланового хирургического лечения. В случае, если по окончании консервативного лечения, отсроченная плановая аденомэктомия, признавалось неприемлемой и сохранялась необходимость внепланового хирургического лечения, эффект терапии расценивался как неудовлетворительный.

Наблюдение показало, что проводимое в контрольной группе симптоматическое и консервативное лечение было клинически эффективным у 9 больных из 52 (17,3%). Из них у 7 из 19 с объемом остаточной мочи до 100 мл (36,8%) и у 2 из 33 с объемом остаточной мочи более 100 мл (6%). Среди больных, получавших простатилен, положительные результаты терапии на этапе консервативного лечения были констатированы у 15 человек из 28 (54%), среди которых оказались все 11 больных с объемом остаточной мочи до 100 мл (100%) и 4 из 17 больных с объемом остаточной мочи более 100 мл (23,5%).

Таким образом, применение простатилена у больных с аденомой предстательной железы II стадии обеспечивает в среднем 3-х-кратное повышение эффективности консервативного лечения, позволяя избежать необходимости проведения внеплановой аденомэктомии у 54% больных против 17,3% в контрольной группе. При этом, необходимо отметить, что максимальная эффективность применения простатилена отмечалась у больных с объемом остаточной мочи до 100 мл.

Уменьшение размеров железы документированное данными сонографического исследования было отмечено у 14 больных из 15 с хорошими результатами лечения. В данном случае, именно благодаря повышению тонуса

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1

гладкомышечных элементов предстательной железы, проведенное лечение привело к уменьшению ее размеров, а следовательно к уменьшению механического препятствия оттоку мочи.

Таким образом, повышение тонуса гладкомышечных элементов предстательной железы является важнейшим компонентов лечебного действия простатилена, приводящего к клиническому улучшению, позволяющему отсрочить хирургическое лечение.

Формула изобретения:

Применение простатилена в качестве средства, обладающего тонизирующим действием на гладкую мускулатуру вен, мочевого пузыря и предстательной железы.

RU 2058780 C1

RU 2058780 C1