

(19)



(10)

LT 4369 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4369**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/08**
A61K 31/557

(21) Paraiškos numeris: **97-127**

(22) Paraiškos padavimo data: **1997 07 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1998 08 25**

(72) Išradėjas:

Bonifacas-Algirdas Rūta, LT
Petras Cibas, LT

(73) Patent savininkas:

Kauno medicinos akademija, A. Mickevičiaus g. 9, 3000 Kaunas, LT

(74) Patentinis patikėtinis:

Danutė Lišauskaitė, 41, Partizanų g. 18-37, 3009 Kaunas, LT

(54) Pavadinimas:

β -endorfino ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų panaudojimas infuzijų, pasižyminčių gyvybinių funkcijų sutrikimų kompensacija anafilaksijos metu, paruošimui

(57) Referatas:

Išradimas apima biologiškai aktyvių medžiagų beta-endorfino (β -lipotropino 61-91) ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų (arachidinės, linolinių polinesočiųjų lipidinių rūgščių darinių) panaudojimą pagaminti intravenines mikrolašelines infuzijas, kurios gali būti panaudojamos gyvybinių funkcijų sutrikimų kompensacijai anafilaksijos metu. Minėtos medžiagos ištirpinamos etilo alkoholyje santykiu 1:100, o po to, ruošiant infuziją, paėmus veiklią dozę, atskiedžiama izotoniniu tirpalu santykiu 1:130. Lašinama sekančiai: β -endorfinas intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu po 0,15 μ g/kg/min, E_1 , E_2 ir $F_{2\alpha}$ prostaglandinai - po 10 μ g/kg/min, o I_2 prostaglandinas - po 100 μ g/kg/min.

Išradimas priklauso medicinai ir gali būti panaudotas anafilaksinio šoko (AŠ), kitų ekstremalių būklių prevencinėje terapijoje, šalinant širdies aritmijas, širdies raumens išemiją, hemokoaguliacijos ir kitus gyvybinių funkcijų sutrikimus. Be to jis gali būti panaudotas atliekant mokslinius eksperimentinius tyrimus.

β -endorfinas (β -lipotropinas 61-91) išskirtas iš kupranugarių hipofizės, žinomas kaip biologiškai aktyvus neuropeptidas, dalyvauja nervinių procesų reguliacijoje. Iš jo miltelių paruoštas tirpalas dažniausiai injekuojamas į smegenų skilvelius (Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1990, 17, 1, 33-37; Biomed. Pharmacother., 1993, 47, 8, 311-320; Neuropsychologia, 1993, 31, 7, 655-660).

E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinai (arachidinės, linolinių polinesočiųjų lipidinių rūgščių derivatai), išskirti iš gyvulių prostatos ir kitų audinių, žinomi kaip biologiškai aktyvūs lipidai, reguliuojantys gyvybiškai svarbias širdies-kraujagyslių, kvėpavimo, hemokoaguliacijos ir kitas funkcijas. Jų tirpalai injekuojami intraveniniu būdu arba lokaliai į pažeistą vietą. Sušvirkšti į arteriją prostaglandinai veikia stipriau nei į veną, nes išvengiama juos suardančių plaučių ir kepenų fermentų (Ažgichin I., Prostaglandiny. - M., 1978 - 565, rus.). Nors sušvirkšti į arteriją β -endorfinas ir prostaglandinai lėčiau suyra ir dėl to veikia stipriau, bet taip jie gali būti panaudoti tik trumpą laiką, nes negali kompensuoti ilgalaikių AŠ padarinių, kadangi jų veikimas yra trumpesnis už AŠ metu vykstančius patologinius procesus. Be to, švirkščiant į arteriją β -endorfiną arba prostaglandinus jų veikimas būna santykinai lokalus ir todėl nepaveikia viso organizmo funkcijų, o ilgalaikės infuzijos į arterijas praktiškai netaikomos dėl didelio arterinio kraujospūdžio. Pastovios mikrolašelinės intraveninės β -endorfino bei prostaglandinų infuzijos labai sumažina katastrofiškus (letališkus) AŠ padarinius. Jų veikimas nustatomas registruojant ir sekant nurodytų funkcinių sutrikimų parametrus.

Tiek β -endorfinas, tiek E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinai tai labai greitai (sekundžių bėgyje) organizme suirstančios medžiagos. Todėl jas panaudojus stresinių būsenų (anafilaksinio šoko) metu, kada būna sunkūs ir ilgalaikiai funkcinės sistemos pažeidimai, gaunamas tik trampalaikis - mažai efektyvus veikimas.

Kad veikimas būtų pastovesnis, šiame išradime pateikti β -endorfino, E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų įvedimo į organizmą intraveninių mikrolašelinės infuzijų būdai ir dozės, o taip pat jų koncentracijos, gyvybinių funkcijų sutrikimų kompensacijai anafilaksijos metu.

β -endorfino ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų intraveninių mikrolašelinės infuzijų paruošimo pavyzdžiai.

1. Pavyzdys

Pirminis β -endorfino tirpalas gautas ištirpinus jo kristalinius miltelius (Heidelberg "Serva" firma) 98% etilo alkoholyje santykiu 1:100. Iš jo (pirminio tirpalo), paėmę veiklią dozę (125 μ g), ruošdami infuziją atskiedėme fiziologiniu (izotoniniu 0,9% natrio chlorido) tirpalu santykiu 1:130.

2. Pavyzdys

E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ arba I_2 prostaglandinų tirpalai (kiekvieno atskirai) gauti ištirpinus jų miltelius (Talino gamybos) 98% etilo alkoholyje santykiu 1:100 ir iš jo paėmę E_1 , E_2 ir $F_{2\alpha}$ prostaglandinų veiklią dozę (8 mg) bei prostaglandino I_2 veiklią dozę - 80 mg, ruošėme infuzijas juos atskiesdami fiziologiniu (izotoniniu 0,9% natrio chlorido) tirpalu santykiu 1:130.

Biologinis išbandymas

Panaudojus intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu šias biologiškai aktyvias medžiagas, pasižyminčias adaptaciniu-kompensaciniu bei imunomoduliaciniu veikimu, atlikome bandymus, sukeldami AŠ ir registruodami funkcinis kraujospūdžio, širdies elektrokardiografinius (EKG), hemokoaguliacinius ir spirometrinius parametrus.

Šio tyrimo tikslas buvo nustatyti β -endorfino ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų tirpalų sudėtį ir koncentracijas, paruošiant intravenines mikrolašelines infuzijas, įgalinančias dozuoti ir pastoviai kompensuoti sutrikusias organizmo gyvybines funkcijas (arterinį kraujospūdį, kvėpavimą, širdies veiklą, koronarinę kraujotaką ir hemokoaguliaciją) AŠ metu. Mes nustatėme, kad šis paruošimo ir panaudojimo būdas yra efektyvesnis nei vienkartinės intraveninės arba intraskilvelinės injekcijos, kadangi tai padeda pastoviai kompensuoti (sureguliuoti) minėtus funkcinis sutrikimus anafilaksijos metu. Pastovus intraveninių infuzijų veikimas nustatomas registruojant ir sekant nurodytų funkcinis sutrikimų parametrus.

Bandymai atlikti su 67 abiejų lyčių, 2,0-3,5 kg masės triušiais. Jie buvo suskirstyti į 6 eksperimentines grupes, gaunančias β -endorfiną arba E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinus intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu, ir negavusius jų, sukėlus anafilaksinį šoką ir registruojant funkcinis kraujospūdžio, širdies elektrokardiografinius, hemokoaguliacinius ir spirometrinius rodiklius. Triušius sensibilizavome natyvinio vištos kiaušinio baltymo, praskiesto iki 20% izotoniniu 0,9% natrio chlorido tirpalu, 1 ml poodinėmis injekcijomis 4 kartus kas 5 paros. Praėjus 25-30 dienų nuo pirmos sensibilizuojančios injekcijos, triušiams sukeldavome anafilaksinį šoką to paties antigeno intravenine (1 ml/kg) injekcija. Kraujo spaudimą miego arterijoje matavome gyvsidabrinio manometru, išorinį kvėpavimą - pneumografu, širdies veiklą - elektrokardiografu ir kraujo krešėjimą tyrėme hemokoaguliaciniais.

Bandymų duomenys pateikti 1-5 lentelėse.

1. Eksperimentų grupė

Panaudojus sensibilizuotiems triušiams 10 min bėgyje 0,5 μ g/min (0,2 μ g/kg/min, vidutiniškai 2,5 kg triušiui) β -endorfino intravenines mikrolašelines infuzijas nustatėme, kad tokia β -endorfino dozė raiškiai mažina triušių arterinį kraujospūdį, blogina širdies intraskilvelinį laidumą ir apsunkina AŠ eigą (keli triušiai žuvo).

2. Eksperimentų grupė

Panaudojus sensibilizuotiems triušiams 10 min bėgyje po 0,15 $\mu\text{g/kg/min}$ β -endorfino intravenines mikrolašelines infuzijas ir po to sukėlus anafilaksinį šoką nustatėme, kad šis β -endorfino kiekis mažai paveikė arterinį sensibilizuotų triušių kraujo spaudimą, o anafilaksinio šoko metu sinusinis širdies ritmas pakito nuo 236,5 k/min iki 215,5 k/min (3 lentelė). Pirmomis AŠ minutėmis 50% triušių registravome pavienes skilvelines ir vienam triušiui prieširdinę ekstrasistoles, o praėjus 6-10 min jos išnyko arba perėjo į S-T segmento dislokaciją. Pirmosiomis AŠ minutėmis arterinis kraujospūdis padidėjo (nuo 117,6 mm Hg iki 121,0 mm Hg), o 2-3 min sumažėjo iki 87,1 mm Hg. 10-15 min arterinis kraujo spaudimas stabilizavosi (106,0 mm Hg) (2 lentelė).

3. Eksperimentų grupė

Sukėlus sensibilizuotiems triušiams įprastinį AŠ natyvinio vištos kiaušinio baltymo (specifinis antigenas) intravenine injekcija (1 ml/kg) ir nepanaudojus nei β -endorfino, nei E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų registravome anafilaksiniam šokui tipišką kraujo spaudimo ir išorinio kvėpavimo kitimų dinamiką: pradinį trumpalaikį kraujospūdžio padidėjimą, vidutiniškai 3-čią AŠ minutę jo maksimalų sumažėjimą ($p < 0,01$), išorinio kvėpavimo padažnėjimą ($p < 0,05$) ir pagilėjimą (1-2 lentelės). Pasireikšdavo ekstrasistolija (30%), širdies laidumo sutrikimai (30%) ir miokardo išemijos požymiai (35%), kurie keliais atvejais baigėsi miokardo infarktu (3 lentelė). Antrą-trečią anafilaksinio šoko minutę paimtas kraujas daugumai triušių per 10 min nepradėdavo krešėti (4 lentelė). Anafilaksinio šoko metu žuvo 50% triušių.

4. Eksperimentinė grupė

Panaudojus po 10 $\mu\text{g/kg/min}$ E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ prostaglandinų (kiekvieno atskirai) intravenines mikrolašelines infuzijas 10 min bėgyje iki triušiams sukeltant anafilaksinį šoką ir anafilaksinio šoko eigoje nustatėme, kad arterinis kraujo spaudimas pirmą minutę po anafilaktizuojančios injekcijos vidutiniškai padidėjo 12,7%, 12,8% ir 20,1% atitinkamai veikiant nurodytiems atskiriems prostaglandinams, o išorinis kvėpavimas esminiai nesiskyrė nuo įprastino anafilaksinio šoko (1, 2 lentelės). Po anafilaktizuojančios injekcijos 30% triušių, gavusių E_1 prostaglandino, 30% triušių; gavusių E_2 prostaglandino ir 50% - $F_{2\alpha}$ prostaglandino anafilaksinio šoko metu registravome ekstrasistoles ir skilvelių virpėjimą, dar kitiems (10%, 10% ir 15%) širdies laidžiosios sistemos sutrikimus bei išemijos požymius (po 10%) (3 lentelė). Ekstrasistolės (išskyrus du atvejus) ir skilvelių virpėjimas per 5-10 min išnyko.

5. Eksperimentų grupė

Panaudojus 100 $\mu\text{g/kg/min}$ I_2 prostaglandino mikrolašelines infuzijas iki anafilaksinio šoko ir anafilaksinio šoko metu nustatėme, jog gavusiems I_2

prostaglandino AŠ metu dviems triušiams atsirado prieširdinės ekstrasistolės, dar dviems - išemijos reiškiniai (3 lentelė). Dėl I_2 prostaglandino sensibilizuotų triušių tromboelastografiniai (kraujo krešėjimo) rodikliai pagal H.Hartertą (Klin. Wschr., 1948, 26, 577-583) pakito: "r" (kraujo protrombino reakcijos laikas), "k" (krešulio susidarymo laikas) ir "t" (specifinė koaguliacijos trukmės konstanta) prailgėjo, o "ma" (maksimali amplitudė, atspindinti krešulio elastingumą) sumažėjo ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ ir $p < 0,05$) (3 pav., 5 lentelė). Šių triušių kraujas AŠ metu, veikiant I_2 prostaglandinui per 10 min pradėjo krešėti (4 lentelė). Įprastinio AŠ metu kraujas nekreša dėl atsiradusios intravazalinės koagulopatijos (Barkagan Z., Gemoragičeskije zabolėvanija i sindromy. M. 1980, p. 5, rus.), susiformavus daugybiniais mikrotrombams kapiliaruose. Tai pažeidžia mikrocirkuliaciją ir sukelia audinių hipoksiją. Todėl svarbu neleisti išsivystyti pirminei hiperkoaguliacijai, sulėtinant kraujo krešėjimą prieš sukeliant anafilaksinį šoką infuzuojant I_2 prostaglandiną arba β -endorfiną (1 pav., 5 lentelė). Dėl to nuo AŠ žuvo tik 6% triušių gavusių I_2 prostaglandino, 8% - gavusių β -endorfino, po 10% - gavusių E_1 , E_2 prostaglandinų, 16% veikiant $F_{2\alpha}$ prostaglandinui ir 50% jų negavusių (2 pav.).

1. pav. Triušių hemokoaguligramos: a - sensibilizuotų, b - antrą-trečią anafilaksinio šoko minutę, c - gavusių I_2 prostaglandino antrą-trečią anafilaksinio šoko minutę.

2. pav. Triušių kraujospūdžio kitimo tendencija ir anafilaksinio šoko baigtis: gavusių β -endorfino (β -End.), E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ ir I_2 prostaglandinų, K - be prostaglandinų ir β -endorfino, % - žuvusių procentas.

3.pav. Hemokoaguligramos rodikliai (pagal H.Hartertą): **r** - kraujo protrombino reakcijos laikas (nuo registravimo pradžios iki 1 mm amplitudės); **k** - krešulio susidarymo laikas (nuo 1 mm iki 20 mm amplitudės); **ma** - maksimali amplitudė, atspindinti krešulio elastingumą (trombocitų ir fibrinogeno krešėjimo aktyvumą); **t** - specifinė koaguliacijos konstanta (trukmė min, sek).

Triušių kvėpavimo dažnumas (k/min) anafilaksinio šoko (AŠ) metu gavusių β -endorfino (β -End) ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų (Pg)

1 lentelė

Tyrimo laikas Eksper. pobūdis	Sensibilizuotų (iki AŠ), k/min	1-mą AŠ min , k/min	10-tą AŠ min , k/min	Triušių skaičius (n)
AŠ metu	115,6 ± 13,2	130,0 ± 16,5 p < 0,05	110 ± 14,8	10
Gavusių β -End	113,5 ± 10,5	132,5 ± 12,5 p < 0,05	110,3 ± 12,5	12
Gavusių Pg I_2	114,3 ± 12,2	131,5 ± 14,3 p < 0,05	115,3 ± 13,5	15
Gavusių Pg E_1	120,0 ± 12,5	145,0 ± 23,5 p < 0,05	105,0 ± 11,2	10
Gavusių Pg E_2	121,5 ± 10,8	142,3 ± 20,5 p < 0,05	106,5 ± 10,3	10
Gavusių Pg $F_{2\alpha}$	123,3 ± 14,8	148,0 ± 25,2 p < 0,05	108,5 ± 13,2	10

Triušių arterinio kraujospūdžio (mmHg) kitimas anafilaksinio šoko (AS) metu ir gavusių β -endorfino (β -End) arba E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ ir I_2 prostaglandinų (Pg)

2 lentelė

Tyrimo laikas	Sensibiliz. (iki AŠ), mm Hg	1-mą AŠ min., mm Hg	2-3-čią AŠ min., mm Hg	10-tą AŠ min., mm Hg	Žuvusių skaičius (n)
-Eksper. pobūdis					
AŠ metu	120,0 ± 2,5	128,0 ± 2,0	68,5 ± 10,8 p<0,01	82,0 ± 21,5 p<0,05	5
Gavusių β -End	117,6 ± 5,5	121,0 ± 5,6	87,1 ± 14,3 p<0,01	106,0 ± 18,5 p<0,02	1
Gavusių Pg I_2	100,7 ± 6,0	121,0 ± 3,6	67,8 ± 30,7 p<0,01	79,5 ± 15,8 p<0,05	1
Gavusių PG E_1	99,4 ± 5,6	112,0 ± 9,5	68,4 ± 17,2 p<0,01	75,6 ± 19,5 p<0,05	1
Gavusių Pg E_2	100,7 ± 6,0	113,5 ± 3,6	67,8 ± 20,7 p<0,01	74,7 ± 18,5 p<0,01	1
Gavusių Pg $F_{2\alpha}$	94,0 ± 5,3	112,9 ± 6,0	60,5 ± 14,2 p<0,01	60,8 ± 3,7 p<0,01	2

Triušių širdies susitraukimų dažnis (k/min) ir EKG duomenys anafilaksinio šoko (AŠ) metu ir gavusių β -endorfiną (β -End) arba E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų (Pg)

3 lentelė

EKG pakitimai Eksperimentinis pobūdis	Sensibilizuotų, k/min	AŠ metu, k/min	Jaudrumo sutrikimai, (atvejų skaičius)	Laidumo pakitimai, (atvejų skaičius)	Išemijos reiškiniai, (atvejų skaičius)
AŠ metu	255,0 $\pm$ 5,0	261,0 $\pm$ 7,0	Pr. Ex-1 Sk. Ex-2	7	5
Gavusių β -End	236,5 $\pm$ 5,6	215,5 $\pm$ 6,2	Pr. Ex-1 Sk. Ex-3	2	2
Gavusių Pg I_2	260,0 $\pm$ 7,8	277,5 $\pm$ 9,6	Pr. Ex-2	1	2
Gavusių Pg E_1	210,0 $\pm$ 10,5	211,0 $\pm$ 10,2	Pr. Ex-3	1	1
Gavusių Pg E_2	208,0 $\pm$ 9,5	210,5 $\pm$ 9,3	Pr. Ex-3	1	1
Gavusių Pg $F_{2\alpha}$	245,0 $\pm$ 7,8	237,0 $\pm$ 22,0	Sk. Ex-4	2	1

Pastaba: Pr.Ex - prieširdinės ekstrasistolės
Sk. Ex - skilvelinės ekstrasistolės

Triušių hemokoagulogramų duomenys anafilaksinio šoko (AŠ) metu ir gavusių β -endorfino (β -End) arba E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų (Pg)

4 lentelė

Hemokoagulio- grafiniai rodik- liai	r	k	ma	t	Nekreša
Eksper. pobūdis	min, sek	min, sek	mm	min, sek	triušių skaičius (n)
Sensibilizuotų	2'50" $\pm$ 1'05"	5'15" $\pm$ 1'40"	50,2 $\pm$ 3,0	12'0" $\pm$ 4'15"	-
AŠ metu	18'54" $\pm$ 6'40"	21'54" $\pm$ 8'30"	19,0 $\pm$ 3,8	-	6
Gavusių β -End	7'08" $\pm$ 1'45"	9'10" $\pm$ 1'20"	17,5 $\pm$ 3,3	-	1
Gavusių Pg I_2	16'30" $\pm$ 3'20"	25'40" $\pm$ 7'30"	22,0 $\pm$ 3,5	-	-
Gavusių Pg E_1	18'15" $\pm$ 6'20"	20'51" $\pm$ 5'40"	20,3 $\pm$ 3,8	-	4
Gavusių Pg E_2	18'30" $\pm$ 5'40"	21'10" $\pm$ 4'35"	20,6 $\pm$ 4,1	-	3
Gavusių Pg $F_{2\alpha}$	17'40" $\pm$ 5'15"	19'30" $\pm$ 6'20"	18,4 $\pm$ 3,2	-	5

r - kraujo protrombino reakcijos laikas (nuo registravimo pradžios iki 1 mm amplitudės);

k - krešulio susidarymo laikas (nuo 1 mm iki 20 mm amplitudės);

ma - maksimali amplitudė, atspindinti krešulio elastingumą (trombocitų ir fibrinogeno krešėjimo aktyvumą);

t - specifinė koaguliacijos konstanta (trukmė min, sek).

Triušių, gavusių β -endorfino (β -End) arba E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinų (Pg) hemokoagulogramų duomenys

5 lentelė

Hemokoagu- liogramos rodikliai	r	k	ma	t
Eksper. pobūdis	min, sek	min, sek	mm	min, sek
Sensibilizuotų	2'48" $\pm$ 0'30"	5'24" $\pm$ 1'20"	52,4 $\pm$ 3,9	12'40" $\pm$ 4'30"
Gavusių β -End	3'15" $\pm$ 1'30"	6'40" $\pm$ 2'15"	42,0 $\pm$ 4,5 $p < 0,02$	16'30" $\pm$ 5'30" $p < 0,05$
Gavusių Pg I_2	5'45" $\pm$ 1'15" $p < 0,01$	6'36" $\pm$ 2'30" $p < 0,05$	37,0 $\pm$ 4,5 $p < 0,05$	15'51" $\pm$ 5'45" $p < 0,05$
Gavusių Pg E_1	4'30" $\pm$ 1'20" $p < 0,02$	5'30" $\pm$ 1'40"	50,3 $\pm$ 3,6	13'20" $\pm$ 4'15"
Gavusių Pg E_2	3'20" $\pm$ 0'45"	5'40" $\pm$ 1'30"	51,5 $\pm$ 3,2	14'10" $\pm$ 4'30"
Gavusių Pg $F_{2\alpha}$	2'40" $\pm$ 0'30"	5'30" $\pm$ 1'45"	52,0 $\pm$ 3,5	13'10" $\pm$ 4'15"

r - kraujo protrombino reakcijos laikas (nuo registravimo pradžios iki 1 mm amplitudės);

k - krešulio susidarymo laikas (nuo 1 mm iki 20 mm amplitudės);

ma - maksimali amplitudė, atspindinti krešulio elastingumą (trombocitų ir fibrinogeno krešėjimo aktyvumą);

t - specifinė koaguliacijos konstanta (trukmė min, sek).

TYRIMŲ REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

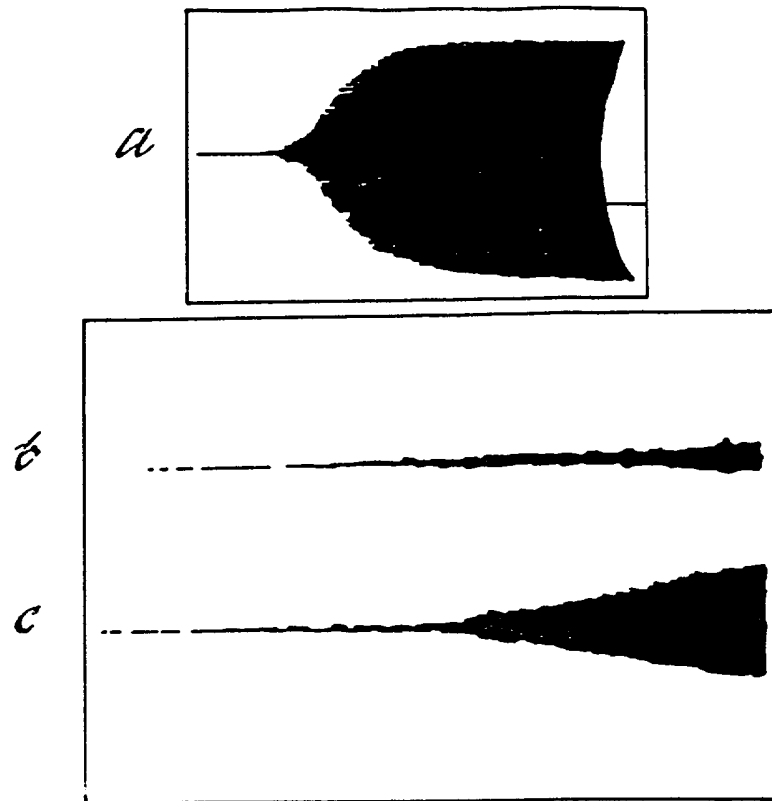
1. β -endorfino ($0,15 \mu\text{g/kg/min}$) mikrolašelinės intraveninės infuzijos stabilizavo anafilaksinio šoko kraujospūdžio kitimų dinamiką, sumažino širdies veiklos disfunkcijas ir letalinę anafilaksinio šoko baigtį.
2. Prieš pat anafilaktizuojančią injekciją sulašinus triušiams į veną E_1 , E_2 arba $F_{2\alpha}$ prostaglandinų ($10 \mu\text{g/kg/min}$) anafilaksinio šoko metu arterinis kraujo spaudimas padidėjo nežymiai, bet vėliau kraujospūdžio kritimo ir išorinio kvėpavimo dinamika beveik nesiskyrė nuo palankesnės anafilaksinio šoko eigos.
3. E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ ir I_2 prostaglandinai anafilaksinio šoko metu veikė antiaritmiškai, o I_2 ir antiišemiškai.
4. Anafilaksiniam šokui būdingam kraujo krešėjimo sulėtėjimui E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ prostaglandinai įtakos neturėjo, o I_2 prostaglandinas ir β -endorfinas kraujo krešėjimą stabilizavo ir matyt dėl to dauguma triušių liko gyvi.

Bandymais buvo įrodyta, kad biologiškai aktyvias medžiagas - β -endorfiną ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinus - būtų tikslinga naudoti infuzijomis.

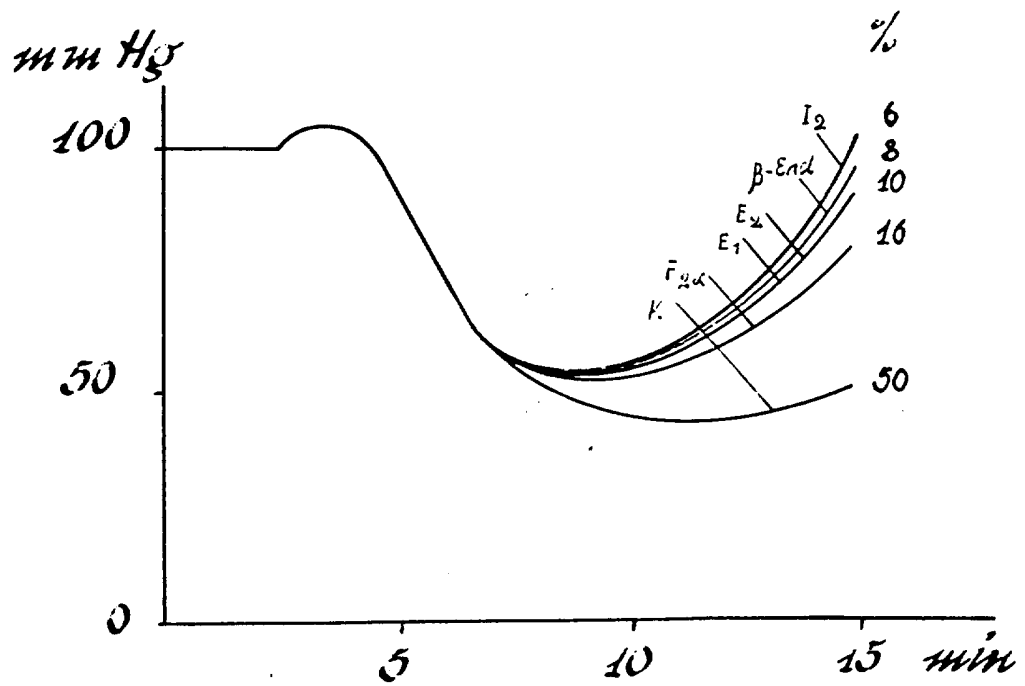
Siūlomo išradimo privalumas yra tas, kad panaudojus tokios koncentracijos tirpalus intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu galima susilpninti anafilaksinio šoko reiškinius ir kompensuoti sutrikusias funkcijas - sureguliuoti kraujospūdį, širdies veiklą, kraujo krešėjimą. Šiuo atveju β -endorfinas ir E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 prostaglandinai veikia kaip antianafilaksinis (antistresinis) faktorius.

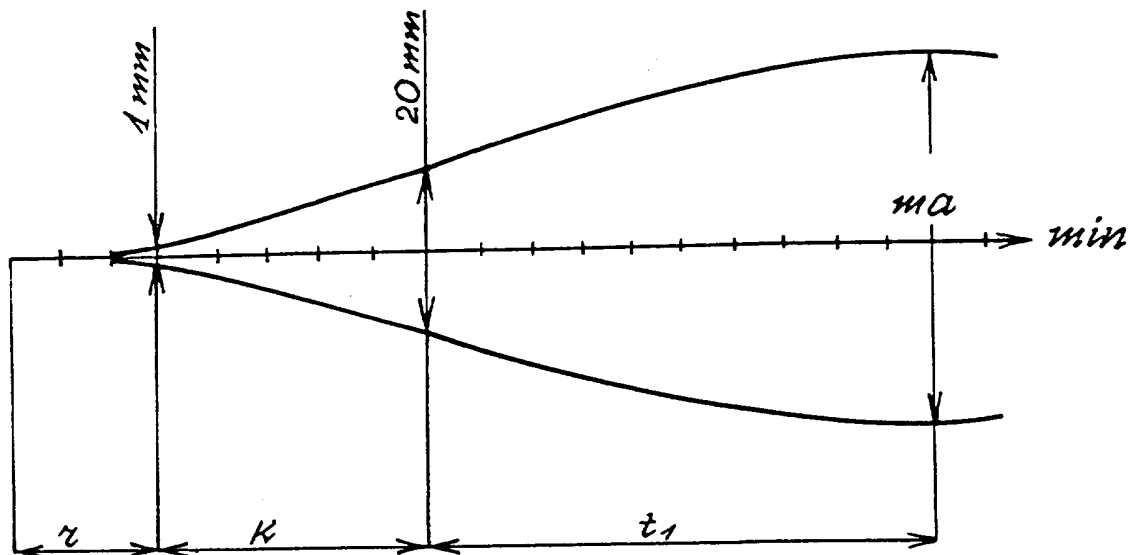
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Biologiškai aktyvių medžiagų β - endorfinų (β - lipotropino 61 - 91) ir $E_1, E_2, F_{2\alpha}, I_2$ prostaglandinų (arachidinės, linolinių polinesočiųjų lipidinių rūgščių derivatų) panaudojimas intraveninių mikrolašelių infuzijų, pasižyminčių gyvybinių funkcijų sutrikimų kompensacija anafilaksijos metu, paruošimui.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, **besiskiriantis** tuo, kad naudojami β - endorfinas ir $E_1, E_2, F_{2\alpha}, I_2$ prostaglandinai intraveninių mikrolašelių infuzijų pavidalais, gautais ištirpinus jų kristalinius miltelius 98% etilo alkoholyje santykiais 1:100 ir gautą tirpalą atskiedus izotoniniu tirpalu santykiu 1:130.
3. Intraveninė mikrolašelinė infuzija, besiskirianti tuo, kad joje aktyviu ingredientu yra β - endorfinas ir $E_1, E_2, F_{2\alpha}, I_2$ prostaglandinai, skirta panaudoti gyvybinių funkcijų sutrikimų kompensacijai anafilaksijos metu.
4. Infuzija pagal 3 punktą, **besiskirianti** tuo, kad aktyvus ingredientas naudojamas sekančiais: β - endorfinas tirpalo pavidalu intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu po 0,15 $\mu\text{g/kg/min}$, $E_1, E_2, F_{2\alpha}$ prostaglandinai tirpalo pavidalu intraveninių mikrolašelių infuzijų būdu po 10 $\mu\text{g/kg/min}$, o I_2 prostaglandinas - po 100 $\mu\text{g/kg/min}$.



1 pav.





3 pav.