



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64176 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПОЄДНАНОЮ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ**

1

2

(21) u201106246

(22) 19.05.2011

(24) 25.10.2011

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) СІКОРСЬКА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб корекції церебральної реактивності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією поєднаною з

хронічною ішемією мозку, що передбачає застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної базисної терапії додатково призначають препарат карведилол у дозі 25-50 мг на добу протягом 180 днів та як нейропротекторний препарат призначають тіотриазолін у дозі 100 мг 3 рази на день впродовж місяця, строк лікування 6 місяців.

Корисна модель, що заявляється належить до медицини, а саме до фармакотерапії серцево-судинних захворювань, може використовуватись для покращення результатів лікування артеріальної гіпертензії поєднаною із хронічною ішемією мозку.

Захворювання системи кровообігу вважаються найпоширенішою патологією в Україні. Серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання зумовлюють майже дві третини всіх випадків смерті та третину причин інвалідності. Саме ці захворювання істотно впливають на тривалість життя населення [6]. За даними офіційної статистики в Україні на теперішній час зареєстровано понад 11 млн. людей з артеріальною гіпертензією, що складає біля 30 % дорослого населення [12]. Чим вищий артеріальний тиск, тим вищий ризик мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця та передчасної смерті. Довготривала артеріальна гіпертензія призводить до ураження органів-мішеней, у тому - мозкових інсультів, хронічної ішемії мозку (ХІМ) тощо [5, 12]. Істотне місце в ускладненнях артеріальної гіпертензії займає хронічна недостатність мозкового кровообігу, або хронічна ішемія мозку, що все ще залишається поза пильною увагою кардіологів і терапевтів, тоді як цей патологічний стан займає одне із провідних місць у клінічній практиці. Обумовлене це тим, що гострі та хронічні форми цереброваскулярної патології займають 2-е місце у світі за показниками летальності й 1-е місце - як причина інвалідизації [3, 5, 11, 12].

Згідно з епідеміологічними даними, дисциркуляторні енцефалопатії становлять до 67 % у структурі цереброваскулярних захворювань. З

них 15-20 % випадків зумовлені кардіогенною патологією, 47-55 % - атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) [8]. Профілактика розвитку й прогресування хронічної ішемії мозку полягає, насамперед, у контролі підвищеного артеріального тиску. Крім базової антигіпертензивної терапії лікування хворих артеріальну гіпертензію із хронічною ішемією мозку повинно проводитись також препаратами, що мають нейропротективні, метаболічні та антиоксидантні властивості [4, 9, 10]. Подібна терапія може бути спрямована на корекцію місцевих патофізіологічних механізмів, і в першу чергу, змінених метаболічних процесів і мікроциркуляції в судинах головного мозку, що в значній мірі може поліпшувати стан хворих із хронічною ішемією мозку, і захищати нейрони від гіпоксії в умовах гострої й хронічної ішемії. Вчасно розпочате адекватне лікування сприяє повній реверсії клінічних симптомів, і відновленню порушених функцій. Наявність хронічної ішемії мозку у пацієнта з гіпертонічною хворобою вимагає особливого підходу до лікування, як із погляду нормалізації цифр артеріального тиску, так і з точки зору доброї переносимості медикаментозного лікування, що призначається пацієнту. Серед препаратів метаболічної терапії сьогодні все більшу увагу клініцистів привертає тіотриазолін - інноваційний вітчизняний кардіопротекторний препарат, фармакологічні властивості якого включають протиішемічну, антиоксидантну та мембраностабілізуючу дію. Це новий клас препаратів метаболічної дії на основі речовин, що активують власні біоенергетичні процеси клітини, спрямовуючи їх по природному фізіологічному

UA (11) 64176 (13) U

шляху, знижуючи активність радикал-ініціюючих реакцій та координуючи реакції циклу [1, 14, 16].

Препарат посів гідне місце серед метаболічних засобів із вираженою антиоксидантною дією. Як представник групи метаболічних препаратів, завдяки наявності в хімічній структурі сірки, тріазолового кільця і метальної групи. Тіотриазолін має широкий спектр фармакологічної активності, що є особливо важливим для клінічної фармакології [15]. Тіотриазолін проявляє антиоксидантну, протіішемичну, мембраностабілізуючу, антиаритмічну, імуномодулюючу, протизапальну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, нейропротекторну активність [2, 13].

На відміну від гострих порушень мозкового кровообігу, пов'язаних із патологією великих екстра й інтракраніальних артерій або кардіогенними емболіями, хронічна ішемія мозку обумовлена ураженням дрібних мозкових артерій (мікроангіопатією) [7, 10]. Концепція "ішемічної напівтіні", яка отримала визнання в патогенезі порушень мозкового кровообігу, заснована на наявності двох критичних порогів - для електричної активності й іонного клітинного гомеостазу. Клітини, що знаходяться в областях мозку, де рівень кровотоку стабілізується між рівнями від 20 до 15 мл/100 г/хв, утворюють так звану зону "ішемічної напівтіні", при якій функції нервових клітин відсутні, але можуть бути відновлені. Ця область у багато разів за обсягом перевищує зону інфаркту мозку, де функції нервових клітин необоротно порушені. Порушення дрібних дистальних судин проявляється не тільки їх стенозом, але й ареактивністю, що приводить до порушення авторегуляції мозкового кровообігу. У результаті коливання артеріального тиску приводять до ішемії. Прогресування процесу приводить до корково-підкіркового роз'єднання з формуванням когнітивних розладів із наступною деменцією [10].

У теперішній час встановлено, що найбільш простим та вірогідним методом неінвазивної діагностики уражень екстра та інтракраніальних судин мозку є ультразвукова доплерографія (УЗДГ) – порівняно проста, безпечна, недорога й легко відтворювана методика, яка не має протипоказань і може порівнюватися за інформативністю з ангіографією. Удосконалення методики УЗДГ становить дослідження інтракраніальних артерій, внаслідок якого виник транскраніальний ультразвуковий метод, відкривши широкі діагностичні можливості в ангіохірургії та ангіоневрології. Значний інтерес представляють доплерографічні дослідження церебральної гемодинаміки при хронічних цереброваскулярних захворюваннях. В останній час значну увагу в доплерографічних дослідженнях приділяють вивченню стану цереброваскулярної реактивності (ЦВР), як одного із провідних патогенетичних чинників розвитку судинної патології. Показники ЦВР відображають стан резерву судинної регуляції, що є важливим у підборі тактики лікування хворих [10].

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб корекції церебральної реактивності у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом призначення антигіпертензивного препа-

рату (5), вибраний як прототип. Однак даний спосіб не враховує індивідуальних особливостей хворого.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в розробці способу, який передбачає застосування антигіпертензивного та метаболічного препаратів та показника церебральної реактивності, що дозволить проконтролювати якість лікування артеріальної гіпертензії поєднаною із хронічною ішемією мозку, і покращити ефективність фармакотерапії даного захворювання та його ускладнень.

Технічний результат, який досягається, полягає у підвищенні ефективності лікування карведилолом.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, що передбачає застосування лікарських засобів, згідно корисної моделі, на тлі традиційної базисної терапії додатково призначають препарат карведилол у дозі 25-50 мг на добу протягом 180 днів та як нейропротекторний препарат призначають тіотриазолін у дозах 100 мг 3 рази на день впродовж місяця, строк лікування 1-6 місяців.

Відмінними ознаками способу є те, що так комбінована нейропротекція, що направлена на підтримку цілісності клітинних мембран нейронів, забезпечує сумачію ефектів кожного з препаратів та значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків.

Спосіб здійснюється наступним чином:

У дослідження були включені хворі з артеріальною гіпертензією поєднаною із хронічною ішемією мозку. В залежності від способу лікування пацієнтів було розподілено на 2 основні групи. Перша група - карведилол + тіотриазолін (К+Т) - 60 пацієнтів, друга група - карведилол (К) - 60 пацієнтів та контрольна група - 30 чоловік. Спостереження за основними групами (К+Т, К) проводили на початку лікування та через 6 місяців. Для оцінки церебральної реактивності використовували пробу з нітрогліцерином. Цей препарат впливає на міогенний механізм авторегуляції мозкового кровообігу. Кількісною характеристикою системи авторегуляції мозкового кровообігу є показники реактивності, які відображають здатність мозкових артерій змінювати свій діаметр у відповідь на специфічні стимули, такі як, наприклад, нітрогліцерин. Методика проведення проби: транстемпорально, у режимі дуплексного сканування, візуалізують середню мозкову артерію (СМА), вимірюють максимальну систолічну швидкість кровотоку (Vs), оцінюють умовний діаметр СМА (по даним ТКДС). Після чого пацієнт сублінгвально отримував 0,25 мг нітрогліцерину під язик. Через 3 хвилини оцінювали такі ж показники. Після отримання всіх даних вираховували різницю між СМА vps до прийому нітрогліцерину /СМА vps після нітрогліцерину, де vps - максимальна систолічна швидкість кровотоку, та різницю СМА умовний діаметр/ умовний діаметр після нітрогліцерину. Одночасно досліджували обидві середні мозкові артерії. В нормі після прийому нітрогліцерину у здорових добровольців збільшувався умовний діаметр СМА та зменшувалась максимальна

систолична швидкість кровотоку рівномірно з обох сторін. Реакцію СМА на подразник оцінювали за наступною класифікацією.

Односпрямована позитивна - при відсутності значущої асиметрії показників у відповідь на подразник, та нормальній реакції на нітрогліцерин. Односпрямована негативна реакція реєструвалась, якщо відповіді на функціональний подразник не було, або вона була зниженою чи парадоксальною. Різностямована реакція відмічалась при позитивній відповіді з однієї сторони та негативній з іншої.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики та параметричних і непараметричних критеріїв оцінки статистичної вірогідності. Кількісні дані описували за допомогою медіани, 25-й, 75-й перцентилі (Me [LQ; HQ]). При нормальному розподілі даних та при умові рівності дисперсій для порівняння значень до лікування та після лікування, було застосовано парний критерій Стьюдента. Для порівняння двох незалежних значень при неправильному розподілі використовували критерій Манна-Уїтні, при порівнянні трьох - критерій Краскела-Уоллеса. Для порівняння двох залежних показників використовували критерій рангових знаків Уїлкоксона. При застосуванні всіх статистичних методів рівень значущості було взято рівним  $p < 0,05$ . Для розрахунків використовували програми MS Excel 2007 та SPSS 17.0

Отримані експериментальні дані представлені в таблиці свідчать про порушення церебральної реактивності у 53,3 % пацієнтів групи К+Т, та у 46,7 % пацієнтів групи К. Відомо, що низькі показники церебральної реактивності асоціюються з високим ризиком розвитку гострих порушень мозкового кровообігу з обмеженою можливістю подальшої компенсації порушених функцій. До лікування пацієнти розподілялись по групах наступним чином: 1 група (односпрямована позитивна реакція, тобто варіант норми) - К+Т - 28(46,7 %), К - 32(53,3 %), контроль - 28(93,3 %); 2 група (різностямована реакція) - К+Т - 13(23,3 %), К - 12(20,0 %), контроль - 2 (6,7 %); 3 група (односпрямована негативна) - К+Т - 19(30,0 %), К - 16(26,7 %), контроль - (0) (табл.).

Після проведення лікування найбільш виражені позитивні зміни реєструвались в групі метаболічної терапії (К+Т). В першій групі з нормальними показниками церебральної реактивності пацієнтів групи К+Т стало на 71,0 % більше,  $p=0,001$ . В групі К кількість пацієнтів збільшилась лише на 6,25 %,  $p=0,157$ . Також у групі К+Т на 46,2 % зменшилась кількість хворих із різностямованою реакцією церебральних судин при проведенні проби, та на 73,6 % стало менше пацієнтів із негативною відповіддю на міогенний стимул,  $p=0,001$ . В групі пацієнтів (К), які приймали лише гіпотензивний препарат, динаміка показників була менш вираженою, та не завжди статистично вірогідною. Так, у першій групі з нормальними показниками церебральної реактивності, хворих стало більше лише на 6,25 %,  $p=0,157$ . Напрямок міграції пацієнтів із різностямованою реакцією церебральних судин у

групі К мав протилежний напрямок у порівнянні із групою К+Т: якщо в групі К+Т їх кількість зменшилась, то в групі К їх стало більше на 58,3 %,  $p=0,001$ . Пацієнтів з односпрямованою негативною реакцією в обох групах стало менше, у групі К+Т залишилось 5 пацієнтів із негативною реакцією інтракраніальних судин на подразник, а в групі К 7 хворих,  $p=0,157$ .

Наведені дані свідчать про більшу терапевтичну ефективність комбінації гіпотензивного препарату карведилолу з метаболізованим препаратом тіотриазоліном. Таким чином, використання тіотриазоліну у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії дозволяє ефективно коригувати дисфункцію церебральних судин та нормалізувати церебральну гемодинаміку.

Таким чином, отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб для широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Список літератури:

1. Болдырев В.А. // Бюлл. эксперим. биол. и мед.-2000. – Т. 30, № 9, - С. 244-251.
2. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Метод, рекомендации. – ЗГМУ, 2006.-13 с.
3. Карпов Р.С., Мордовии В.Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. // Болезни сердца и сосудов 01/Н 3/2006.
4. Кисляк О.А., Болотов А.В. Возможности применения метаболической терапии при гипертонической энцефалопатии // Cons Medicum. 2006, № 7, с. 5-9.
5. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2004) Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", МоскЛазоришенец В.В. Підсумки діяльності у сфері охорони здоров'я України за перше півріччя 2010 року. - К.: МОЗ України, 2010.
6. Лазоришенец В.В. Підсумки діяльності у сфері охорони здоров'я України за перше півріччя 2010 року.- К.: МОЗ України,-2010.
7. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. - М., 2004.-302 с.
8. Маколкин В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта, Лечащий врач 06.02.2009 интернет версия.
9. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: терапевтическая или неврологическая проблема?// Тер. архив, 2009, № 1.
10. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия // Внутренняя медицина.-2007. – № 7. – С. 48-54.
11. Сиренко Ю.Н., Радченко Г.Д., Шараевский О.А. и др. Прогрессирование поражения мозга у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии // Укр. кардіол. журн.-2007. - № 5. - С. 81-90.

12. Свіщенко Є.П., Багрий А.Є., Коваленко В.М. та ін. (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів) (2008) Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-те вид., випр. і доп.). Інститут кардіології АМН України, Київ, 86 с.

13. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. – Львов: Наутилус, 2005.-156 с.

14. Турпаев И.Т. // Биохимия.-2002. – Т. 67. – С. 339-352.

15. Чекман И.С., Горчакова Н.А. Французова С.Б. и др. Кардиопротекторы. – К., 2005.-204.

16. Ryter S.W., Tyrell R.M. // Free Radi c. Biol. Med.-2004. – Vol. 34, № 5.–P. 131-142.

Таблиця

Цереброваскулярна реактивність в динаміці лікування у пацієнтів із гіпертонічною хворобою в поєднанні з хронічною ішемією мозку та у осіб контрольної групи, n, p, %

Показник	Контроль n=30	K+T, n=60			K, n=60			p (K+T, T) після лікування
		до лікування	після лікування	%, p	до лікування	після лікування	%, p	
1 група- односпрямована позитивна	28 (93,3 %)	28* (46,7 %)	48* (80,0 %)	+71,0 % p=0,001*	32* (53,3 %)	34* (56,5 %)	+6,25 % p=0,157	p=0,001*
2 група - різноспрямована	2 (6,7 %)	13* (23,3 %)	7* (11,7 %)	-46,2 % p=0,001*	12* (20,0 %)	19* (31,6 %)	+58,3 % p=0,001*	p=0,001*
3 група – одно- спрямована нега- тивна	-	19* (30,0 %)	5* (8,3 %)	-73,6 % p=0,001*	16* (26,7 %)	7* (11,9 %)	-56,2 % p=0,001*	p=0,157

\* - p<0,05, в порівнянні з контрольною групою

^ - p 0,05, в порівнянні між основними групами (K+T, K) до лікування