



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **122290**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/17 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 08376**

(22) Дата подання заявки: **14.08.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2017, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Біловол Олександр Миколайович (UA),
Капустник Валерій Андрійович (UA),
Князькова Ірина Іванівна (UA),
Циганков Олександр Іванович (UA),
Мазій Віктор Вікторович (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІДІОПАТИЧНОГО ПРОЛАПСУ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана (ПМК) у осіб молодого віку з клінічними ознаками вегетативної дисфункції включає призначення β -адреноблокатора. Для лікування ідіоматичного ПМК додатково призначають мебікар по 500 мг 3 рази на добу під контролем варіабельності серцевого ритму та психоемоційного стану, курсом до їх нормалізації.

UA 122290 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для лікування ідіопатичного пролапсу мітрального клапана у осіб молодого віку з клінічними ознаками вегетативної дисфункції.

Пролапс мітрального клапана (ПМК) вважається однією з найбільш поширених аномалій клапанного апарата серця. Максимальна поширеність даної патології (17-38 %) відзначається у жінок (вдвічі частіше, ніж у чоловіків) та у осіб молодого віку. ПМК може виступати від клінічно нешкідливого "феномену ехокардіографії" до клінічно значимих ускладнень, які відзначаються в 2-4 % випадків [Коваленко В.Н. Некоронарогенные болезни сердца: практическое руководство / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай. - Киев: Морион, 2001; Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death / Cristina Basso, Martina Perazzolo Marra, Stetania Rizzo et al. // Circulation. - 2015].

Вегетативні розлади є однією з актуальних проблем сучасної медицини, що обумовлено їх великою поширеністю. Вегетативна дисфункція є найпоширенішим і непередбачуваним за різноманіттям своїх проявів і результатів захворюванням молодого віку. За даними епідеміологічних досліджень поширеність вегетативних розладів в терапевтичній та кардіологічній практиці становить від 12,1 до 82 % [Амосова Е.Н. Нейроциркуляторная дистопия // Клиническая кардиология: Под. ред. Е.Н. Амосовой. - К.: Здоровье, 2002. - Т. 2. - С. 755-787; Saladini F. Palatini Autonomic Dysfunction: How to Identify and When to Treat? / F. Saladini, A. Di Marco P. // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. - 2016. - Vol. 23. - P. 237-243].

Відомо, що хворі з функціональною серцево-судинною патологією складають до 1/3 всіх хворих з тимчасовою втратою працездатності [Troshina D.V. The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice / D.V. Troshina, B.A. Volel, F.Yu Kopylov // Consilium Medicum. - 2016. Vol. - 18(10). - P. 82-86].

Лікування ідіопатичного ПМК у осіб молодого віку є складною проблемою, часто має незадовільні результати, що обумовлює актуальність пошуку нових, ефективних способів лікування цієї патології.

Відомий стандартний спосіб лікування хворих з ідіопатичним ПМК і скаргами, обумовленими підвищенням тону або реактивності симпатичної нервової системи (серцебиття, кардіалгії, задишка), який передбачає призначення комплексної терапії, що включає β -адреноблокатори [Ibrahim, M. Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve / M. Ibrahim et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. - 2012. - Vol. 41. - P. 1260-1270].

Даний спосіб лікування ідіопатичного ПМК у пацієнтів молодого віку є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Останнім часом стало відомо, що при дисплазії сполучної тканини в організмі людини в результаті генетично обумовленого порушення структури сполучної тканини розвивається генералізований процес з формуванням морфофункціональних змін в усіх органах і системах організму, включаючи вегетативну нервову систему. Це призводить до розладу гомеостазу на тканинному та органному рівнях і закономірно викликає зниження функціональних резервів і адаптаційних можливостей організму, що робить необхідним його врахування при призначенні лікування ідіопатичного ПМК у осіб молодого віку.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлена задача підвищення ефективності лікування ідіопатичного ПМК у осіб молодого віку з клінічними ознаками вегетативної дисфункції.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування пацієнтів з ідіопатичним ПМК, який включає призначення β -адреноблокатора, згідно з корисною моделлю, для лікування ідіопатичного ПМК у осіб молодого віку з клінічними ознаками вегетативної дисфункції додатково призначають мебікар по 500 мг 3 рази на добу під контролем варіабельності серцевого ритму та психоемоційного стану, курсом до їх нормалізації.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності лікування ідіопатичного ПМК у пацієнтів молодого віку з вегетативною дисфункцією, обумовлений синергізмом заходів, що заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: для лікування ідіопатичного ПМК у пацієнтів молодого віку з вегетативною дисфункцією додатково до стандартної терапії β -адреноблокаторами призначають мебікар по 500 мг 3 рази на добу під контролем варіабельності серцевого ритму та психоемоційного стану, курсом до їх нормалізації.

Теоретичною основою способу є той факт, що в патогенезі різноманітної клінічної симптоматики у хворих первинним ПМК провідна роль відводиться порушенням функції вегетативної нервової системи зі збільшенням тону симпатичного відділу. Переважання адренергічних впливів при ПМК зв'язують як з підвищенням чутливості адренорецепторів до стимуляції, так і зі збільшенням їх загальної кількості. Крім того, автономна нервова система

відіграє важливу роль у виникненні різних порушень ритму серця. Призначення анксиолітиків (транквілізаторів) у комплексній терапії таких хворих обґрунтовано тим, що, окрім зменшення невротичної симптоматики, вони проявляють вегеторегуючу дію на апарат кровообігу.

Мебікар (tetramethyltetraazabicyclooctandione) денний транквілізатор без снодійної і седативної дії, з широким спектром клінічної активності, яка обумовлена його полівалентним механізмом дії: активує гальмівний медіатор - гамма-аміномасляну кислоту, пригнічує збудливі нейротрансмітери - норадреналін і глутамат, а також нормалізує взаємовідносини адрено- і серотонінергічних впливів. Ці фармакологічні властивості препарату сприяють реалізації анксиолітичного, ноотропного та вегетостабілізуючого ефектів у хворих, які продовжують працювати і вести активний спосіб життя.

Крім того, на відміну від анксиолітиків бензодіазепінового ряду, мебікар можна застосовувати довгостроково, до 2-3 місяців, без розвитку звикання і синдрому відміни.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

У дослідження включено 79 хворих (29,1 % жінок і 70,9 % чоловіків, середній вік $35,7 \pm 4,3$ років) з ПМК і фенотипічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Діагноз ПМК встановлювався на підставі стандартних критеріїв. За даними ехо-доплеркардіографії ПМК I ступеня виявлено у 46 пацієнтів, ПМК II ступеня виявлено у 33 хворих. У 12 пацієнтів мітральна регургітація не визначалась. Встановлено, що мітральна регургітація I ступеня спостерігалась у 37 пацієнтів і II ступеня - у 30 хворих.

Критерії виключення: вогнища хронічної інфекції, вроджений або набутий порок серця, дегенеративно-запальні ураження міокарда, гемодинамічні порушення, патологія щитовидної залози, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, супутні захворювання внутрішніх органів, диференційовані форми ДСТ (синдром Марфана та ін.), вік до 18-ти років.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком (10 чоловіків і 10 жінок, середній вік $35,3 \pm 4,6$ роки).

Усім обстеженим особам проводили стандартні клінічні, біохімічні та інструментальні дослідження.

Структурно-функціональні показники лівого шлуночка (ЛШ) серця оцінювали за допомогою ехо-доплеркардіографії на ультразвуковому діагностичному сканері "LOGIQ 5" ("Medical System", Німеччина). Для виявлення міксоматозної дегенерації стулок застосовували критерії Т. Takamoto і співавт. (1991). Діастолічну функцію оцінювали за трансмітральним потоком в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі, а також при аналізі руху фіброзного кільця мітрального клапана методом тканинної доплерівської візуалізації. При доплерівському дослідженні оцінювали діастолічну функцію ЛШ за часом ізовольмічного розслаблення (ЧІР), часом уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (DT), максимальною швидкістю раннього наповнення ЛШ (пік E), максимальною швидкістю передсерцевої систоли A і відношенням E/A.

Для виявлення вегетативної дисфункції використовували "Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін" (Вейн А.М., 2003). При сумі балів, що перевищує 15, передбачається наявність вегетативної дисфункції.

Для оцінки ситуаційної та особистісної тривожності використовувався опитувальник тривожності Ч.Д. Спілберга (1973) в адаптації Ю.Л. Ханіна, що містить 40 питань. Результат оцінювали наступним чином: до 30 - низька тривожність, 31-45 - помірна тривожність, 46 і більше - висока тривожність.

Неспецифічні зміни функціонального стану центральної нервової системи вивчали методом непрямої реєстрації варіабельності серцевого ритму на кардіографічному комплексі холтерівського моніторингу "Кардіосенс" ("ХАІ Медика", Україна). Проводилась реєстрація та автоматизована обробка сигналів ЕКГ з розрахунком параметрів тимчасового і спектрального аналізу, а також отриманих на їх основі індексів, запропонованих Р.М. Баєвським. Для аналізу вегетативної регуляції використовувалися наступні параметри:

- ІН - індекс напруги регуляторних систем, розраховували як

$$IH = AMo / 2 \times BP \times Mo,$$

де АМо - амплітуда моди - кількість кардіоінтервалів, відповідних діапазону моди (у %); ВР - варіаційний розмах - різниця між максимальним і мінімальним значеннями RR; Мо (мода) - значення RR, що найчастіше реєструється; SDNN - стандартне відхилення тривалості нормальних інтервалів R-R; pNN 50 - відсоток під числа всіх аналізованих кардіоінтервалів; RMSSD - квадратний корінь середніх квадратів різниці між суміжними RR-інтервалами - показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції. Чим вище значення RMSSD,

тим активніше ланка парасимпатичної регуляції; LF/HF - індекс вагосимпатичної взаємодії, співвідношення високочастотного і низькочастотного компонента коливань ритму серця. Вказує на зміщення вегетативного балансу в бік симпатичного або парасимпатичного відділу.

Після проведення обстеження у вихідних умовах пацієнти були розділені на 2 групи. 39 хворим (I група) призначалася комплексна терапія, що включала β -адреноблокатор і мебікар - "Адаптол" (АТ "Олайнський ХФЗ "Олайнфарм", Латвія) по 500 мг 3 рази на добу протягом 3 місяців. У II групу увійшли 40 осіб, яким призначалась монотерапія β -адреноблокатором. Зазначені групи пацієнтів з ПМК і вегетативною дисфункцією були порівнянні за віком, статтю.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета програм Statistica 6,0 for Windows. Порівняння якісних параметрів проводили за допомогою точного двостороннього критерію Фішера, порівняння кількісних показників у досліджуваних групах - з використанням критеріїв Манна-Уїтні. Критерієм статистичної значущості одержуваних результатів вважали загальноприйнятту в медицині величину $p < 0,05$. Зв'язки випадкових величин оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена і методу множинної регресії.

Синдром соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи накладає відбиток на особливості клінічної картини ПМК. Поширеність різних клінічних проявів у обстежених пацієнтів з ПМК представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Поширеність проявів вегетативної дисфункції
у пацієнтів з ідіоматичним ПМК (n=79)

Симптоми	Частота виявлення, %
Болі в серці	94,9
Серцебиття і перебої в роботі серця	73,4
Головні болі	74,7
Запаморочення	73,4
Гіпервентиляційний синдром	63,3
Порушення функції шлунково-кишкового тракту	45,6
Синдром Рейно	37,9
Порушення терморегуляції	27,8
Непритомність	15,2

У вихідних умовах у обстежених пацієнтів з ПМК середній бал за даними "Опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін" (Вейн А.М., 2003) склав $45,7 \pm 2,5$ балів, а у здорових осіб - $12,3 \pm 2,3$ ($p < 0,001$) балів. Дослідження вегетативного гомеостазу при аналізі варіабельності ритму серця (ВРС) продемонструвало переважання симатікотонії у 56 (70,9 %) обстежених пацієнтів. Крім характеру і вираженості вегетативних порушень хворі з ідіопатичним ПМК відрізнялися від практично здорових осіб також і різними циркадними біоритмами активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Отримані дані підтверджують значний внесок порушень вегетативної нервової системи в структуру основних клінічних проявів ідіоматичного ПМК.

Аналіз параметрів ВРС у вихідних умовах дозволив встановити наявність вегетативних розладів у обстежених пацієнтів з ПМК. У вихідних умовах у хворих з ПМК амплітуда моди перевищувала результати здорових осіб в 2 рази, індекс напруги в 3,5 разу (всі $p < 0,001$), варіаційний розмах був знижений в 1,4 разу ($p < 0,05$), що свідчить про превалювання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Крім того, в порівнянні з контрольною групою у хворих з ПМК відзначено достовірне зниження загальної варіабельності ритму серця (SDNN) в 1,3 разу і зниження парасимпатичного компонента регуляції серцевого ритму (RMSSD) в 1,3 разу (всі $p < 0,001$). Домінування симпатичних впливів над вагусними у пацієнтів з ідіопатичним ПМК, ймовірно, вказує на початково-високий рівень впливу адренергічних стимулів при даній патології.

Включення мебікару в комплексну терапію протягом 3 місяців у пацієнтів з ідіоматичним ПМК та клінічними ознаками вегетативної дисфункції призвело до істотного ($p < 0,05$) зниження частоти клінічних проявів нейровегетативних порушень у 94,9 % обстежених пацієнтів.

Оцінюючи вплив терапії з додаванням мебікару на симптоматику і ступінь тяжкості всіх клінічних проявів у хворих ПМК, необхідно зазначити достовірне поліпшення загального стану пацієнтів та зменшення частоти і ступеня тяжкості всіх клінічних синдромів і симптомів захворювання. При цьому найбільш істотна динаміка скарг астеничного характеру ($p<0,05$), на кардіалгії, серцебиття, перебої в роботі серця, головні болі, запаморочення; поліпшення переносимості помірного фізичного навантаження ($p<0,05$) в порівнянні з пацієнтами II групи. Клінічно значуще зменшення вираженості синдрому вегетативної дистонії відзначено у 79,5 % хворих на тлі прийому мебікару і у 47,5 % - в групі порівняння ($p<0,05$).

Аналіз ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з вегетативною дисфункцією показав позитивну динаміку клінічного статусу. Дані самооцінки самопочуття по Вейну А.М. (2003) показали, що сума балів в I групі знижувалася з $45,7\pm 2,5$ до $16,8\pm 2,1$ балів ($p<0,001$) і з $45,9\pm 2,3$ до $29,3\pm 2,1$ ($p<0,001$) балів у II групі. Зменшення суми балів на 50 % після лікування при вегетативній дисфункції розцінювалося як позитивний результат. На тлі терапії сума балів зменшилася в I групі на 63,4 % і в II групі - на 34,9 % (всі $p<0,001$), що свідчить про істотне зниження вегетативних ознак, при застосуванні комплексної терапії з додаванням мебікару.

На тлі терапії у пацієнтів обох груп відбулося зниження показників симпатичної активності. Так, спостерігалось зниження індексу напруги в I групі на 66,9 % ($p<0,05$) і в II групі на 47,3 % ($p<0,05$); показника амплітуди моди - на 33,3 % ($p<0,05$) і 16,5 % ($p<0,01$); збільшення варіаційного розмаху на 64,1 % ($p<0,05$) і 38,4 % ($p<0,01$) відповідно, що свідчить про поліпшення вегетативного тону у пацієнтів II групи і про відновлення вегетативного балансу в I групі. У хворих з ПМК, що отримували комплексну терапію з додаванням мебікару, спостерігався достовірно кращий результат проти групи порівняння за індексом напруги (на 62,3 %; $p<0,05$) і варіаційному розмаху (на 21,3 %; $p<0,05$). Таким чином, в групі, що одержувала додатково мебікар, відзначена гармонізація функції вегетативної нервової системи.

Одночасно підвищувалися загальна варіабельність серцевого ритму (SDNN) і парасимпатичний компонент регуляції серцево-судинної системи (RMSSD). Зокрема, показник SDNN, що відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, у пацієнтів I групи підвищився на 27,5 % ($p<0,05$), а в II групі - на 8,8 % ($p>0,05$) відповідно; показник RMSSD, який вказує на активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції в I групі збільшився на 27,9 % ($p<0,05$) і в II групі - на 8,47 % ($p>0,05$) відповідно; показник pNN 50 - міра переваги парасимпатичної ланки регуляції в I групі збільшився на 27,3 % ($p<0,05$) і в II групі - на 11,7 % ($p>0,05$) відповідно. Таким чином, у хворих ПМК з вегетативною дисфункцією комплексна терапія з додаванням мебікару призводить до більш вираженого зростання загальної варіабельності ритму, зниження активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи і відновлення вегетативного балансу.

Аналіз психоемоційного стану у вихідних умовах показав, що у обстежених пацієнтів з ПМК спостерігалось підвищення рівнів тривоги за шкалою Ч.Д. Спілберга-Ю.Л. Ханіна, що пояснюється особливостями реагування хворих на виникнення захворювання і пов'язаними з цим змінами психологічного статусу. Так, ступінь реактивної і особистої тривоги склав відповідно ($49,2\pm 2,3$) і ($48,8\pm 2,6$) в I групі і ($48,2\pm 2,4$) і ($47,7\pm 2,6$) бали в II групі. Для більшості хворих з ПМК був характерний високий та помірний рівень реактивної та особистісної тривожності (таблиця 2).

Таблиця 2

Динаміка показників реактивної та особистої тривоги у пацієнтів з ідіопатичним ПМК ($M\pm m$)

Показник	Рівень	Група	Вихідні дані	Після лікування
Реактивна тривожність	низький	I	$28,2\pm 1,3$ (n=2)	$28,1\pm 1,2$ (n=25)
		II	$28,4\pm 1,3$ (n=2)	$28,5\pm 1,4$ (n=3)
	помірний	I	$42,6\pm 2,5$ (n=16)	$33,9\pm 2,3^*$ (n=11)
		II	$40,8\pm 2,6$ (n=17)	$37,2\pm 2,4$ (n=18)
	високий	I	$56,3\pm 2,9$ (n=21)	$46,1\pm 2,7^*$ (n=3)
		II	$56,1\pm 2,5$ (n=21)	$51,4\pm 2,3$ (n=19)
Особиста тривожність	низький	I	$28,5\pm 1,5$ (n=2)	$28,1\pm 1,4$ (n=27)
		II	$28,6\pm 1,6$ (n=2)	$28,2\pm 1,3$ (n=3)
	помірний	I	$42,8\pm 2,6$ (n=17)	$33,6\pm 2,4^*$ (n=9)
		II	$42,1\pm 2,7$ (n=19)	$39,3\pm 2,3$ (n=21)
	високий	I	$55,9\pm 2,8$ (n=20)	$45,6\pm 2,6^*$ (n=3)
		II	$55,3\pm 2,7$ (n=19)	$53,1\pm 2,3$ (n=16)

Примітка: * - достовірність відмінностей порівняно з вихідними даними $p < 0,05$

Результати дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів II групи з низьким, помірним і високим рівнем реактивної і особистої тривоги в початкових умовах після проведеного лікування істотних змін не відзначено (таблиця 2). У той же час після проведеного курсу комплексної терапії з додаванням мебікару спостерігалось виражене зменшення рівня реактивної тривоги на 36,7 % ($p < 0,001$) і особистої тривожності на 38,9 % ($p < 0,001$). При цьому терапія мебікаром була найбільш ефективною в групі з високим та середнім ступенем тривоги (таблиця 2). У той же час у хворих з низьким ступенем тривожності в початкових умовах суттєвої динаміки цього показника не виявлено. Відмінність динаміки рівня ситуативної та особистої тривоги при комплексній терапії з додаванням мебікару і в групі порівняння виявилася статистично значущою (39,3 %, $p < 0,001$) і (46,8 %, $p < 0,001$), відповідно. Отримані дані свідчать про посилення специфічного впливу на збудливість кори головного мозку і підкіркових утворень, що модулює психоемоційні процеси в організмі. Отже, у хворих з ПМК на тлі комплексного лікування з додаванням мебікару спостерігається позитивна динаміка ситуативної та особистої тривожності, що свідчить про поліпшення психоемоційного стану пацієнтів.

Таким чином, включення мебікару у комплексну терапію лікування осіб молодого віку з ідіопатичним ПМК призводить до повної або майже повної редукції клінічної симптоматики, істотного покращання параметрів варіабельності ритму серця, що виражається в зниженні індексу напруги і відновлення вегетативного балансу за тимчасовими показниками варіабельності серцевого ритму, а також зниження рівня реактивної тривожності, що дозволяє збільшити функціональні можливості організму на тлі поліпшення психоемоційного стану.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування пацієнтів з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана (ПМК) у осіб молодого віку з клінічними ознаками вегетативної дисфункції, що включає призначення β -адреноблокатора, який **відрізняється** тим, що для лікування ідіопатичного ПМК додатково призначають мебікар по 500 мг 3 рази на добу під контролем варіабельності серцевого ритму та психоемоційного стану, курсом до їх нормалізації.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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