



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30909 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (В ЕКСПЕРИМЕНТІ)

1

2

(21) u200714895

(22) 27.12.2007

(24) 11.03.2008

(72) ЗАГОРОДНИЙ МАКСИМ ІВАНОВИЧ, UA,
СВІНЦІЦЬКИЙ АНАТОЛІЙ СТАНІСЛАВОВИЧ, UA,
АНТОНЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА, UA,
АРШІННІКОВА ЛЮДМИЛА ЛЬВІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування
артеріальної гіпертензії (в експерименті) шляхом
застосування антигіпертензивного препарату, який
відрізняється тим, що як антигіпертензивний
препарат призначають корвазан в дозі 20 мг/кг per
os, додаючи щоденно одноразово до корму
експериментальних тварин впродовж трьох
місяців.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до фармакотерапії серцево-судинних захворювань, може використовуватись для покращення результатів лікування артеріальної гіпертензії.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеним захворюванням серед серцево-судинної патології [9, 17]. Серед різних ланок розвитку АГ важливе значення надається морфо-функціональному стану клітинних мембран, цілісності яких є важливою умовою збереження нормального гомеостазу судинної стінки [10]. Для лікування АГ застосовують препарати різного механізму дії, в тому числі аденоблокатори [11, 12].

Новий лікарський засіб - корвазан (міжнародна назва - карведилол) блокує β_1 і β_2 , а також α_1 -адренорецептори, не володіє внутрішньою симпатоміметичною активністю, належить до третього покоління β -адреноблокаторів [3, 8]. Корвазан проявляє виражену клініко-фармакологічну активність, широко застосовується для лікування артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН). Препарат знижує артеріальний тиск за рахунок блокади α_1 -адренорецепторів, що призводить до вазодилатації артерій та, блокуючи β_1 -адренорецептори, знижує серцевий викид і ЧСС. [4, 5, 16].

Найбільш близьким за технічними характеристиками до способу, що заявляється є спосіб застосування карведилолу у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) лінії,

який виступає в якості прототипу [15]. САГ є експериментальною моделлю, що за патогенетичними механізмами найбільш відповідає АГ у людей. Тому в усьому світі на даній моделі вивчають ефективність антигіпертензивних засобів [7, 14]. Цей спосіб передбачає застосування карведилолу у дозах 10 та 30 мг/кг в/в. Однак цей спосіб має недоліки:

1. Внутрішньовенне застосування карведилолу у дозах 10 та 30 мг/кг не є оптимальним з огляду на те, що карведилол для лікування артеріальної гіпертензії у людей застосовується per os, таким чином в/в введення карведилолу не є оптимальною моделлю для вивчення його гіпотензивного ефекту.

2. Не має показника, що може слугувати критерієм ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

Задачею корисної моделі, що заявляється полягає в розробці способу, який передбачає застосування антигіпертензивного препарату та показника, що дозволить проконтролювати якість лікування артеріальної гіпертензії і покращити ефективність фармакотерапії даного захворювання.

Технічний результат, який досягається полягає у підвищенні ефективності лікування корвазаном. Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який передбачає застосування лікарського препарату згідно корисної моделі. Призначають корвазан в дозі 20 мг/кг маси щоденно до їжі на протязі 90 днів, а також реєструють зміни осмотичних властивостей еритроцитів.

(13) U

(11) 30909

(19) UA

Перевагою та суттєвим додатковим чинником, що досліджувався було вивчення впливу корвазану на проникність еритроцитарних мембран і артеріальний тиск щурів зі САГ. Вплив корвазану на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі САГ не вивчався.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування АГ, що включає застосування антигіпертензивного засобу згідно корисної моделі, як антигіпертензивний засіб призначають корвазан в дозі 20мг/кг *per os* додаючи щоденно одноразово до корму впродовж 3-х місяців.

Спосіб здійснювався наступним чином: досліди проведені на 24 щурах, з них 16 - зі спонтанною артеріальною гіпертензією лінії NHC АГ та 8 щурах лінії WKY (Wistar-Kyoto rats) - контрольні (нормотензивні) тварини. Тварин розподілили на 3 групи: I група - 8 інтактних (нормотензивних) щурів (контроль), II група - 8 щурів зі САГ, III - 8 щурів із САГ, які отримували корвазан (20мг/кг). Порошок корвазану розчиняли у воді, застосовували *per os* впродовж 3-х міс, додаючи щоденно до їжі. Кожну тварину утримували в окремих спеціальних клітках з постійним доступом до поїлки з водою.

Артеріальний тиск вимірювали на хвостовій артерії тварин за допомогою спеціального приладу (плетизмограф) та реєстрували у міліметрах ртутного стовпчика (мм. рт. ст.).

Суттєвим додатковим чинником, що досліджувався було вивчення осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ), яку визначали за методом Дейсі [1], Принцип методу полягає в зміні ступеню гемолізу еритроцитів (у відсотках) в серії забуферених гіпотонічних розчинів натрію хлориду у розведеннях: 0,5%, 0,45%, 0,4%, 0,35%, 0,1%. Гемоліз еритроцитів визначали на фотометрі.

Отримані кількісні результати обробляли математично-статистичними методами на IBM PC "Pentium" в програмі "Statistica for Windows 5.1" з визначенням частотного розподілу, середніх величин, помилки середньої величини з використанням критерію *t* Ст'юдента. Достовірність результатів вважали встановленими при імовірності її не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати проведених досліджень по вивченню впливу корвазану на осмотичну резистентність еритроцитів щурів зі САГ представлені в таблиці 1. Отримані дані показали порушення проникливості еритроцитарних мембран у гіпертензивних щурів.

Зростання відсотка гемолізу еритроцитів при цій патології спостерігається вже в 0,45%-му розчині NaCl ($11,7 \pm 1,7\%$ в порівнянні з 0 у контрольних тварин). Збільшувався ступінь гемолізу в 0,4% ($35,3 \pm 4,7\%$ проти $17,35 \pm 3,5\%$ в контролі) та 0,35% розчинах ($91,3 \pm 2,5\%$ в порівнянні з $64,5 \pm 3,6\%$ у контролі). Аналіз отриманих результатів свідчить про порушення осмотичної резистентності еритроцитів у гіпертензивних щурів - підвищення проникності мембран за умов САГ, що узгоджується з даними літератури [10].

Вплив корвазану на проникність мембран еритроцитів щурів із спо

Групи тварин	Концент		
	0,5	0,45	
Контроль (інтактні, n=8)	0	0	17,3
Спонтанна артеріальна гіпертензія (n=8)	0	$11,7 \pm 1,7$	35,3
Спонтанна артеріальна гіпертензія + корвазан (20 мг/кг, n=8)	0	0	15,9

* - вірогідність по відношенню до контролю (інтактні щури).

** - вірогідність по відношенню до групи щурів із спонтанною арте

Корвазан в дозі 20мг/кг нормалізував осмотичні властивості еритроцитів. Гемоліз еритроцитів при цій патології має місце вже в 45%-них розчинах NaCl і становив $11,7 \pm 1,7\%$, під впливом корвазану гемоліз не проявлявся. В 0,4% розчині NaCl гемоліз еритроцитів під дією корвазану становить $15,9 \pm 3,4\%$ в порівнянні з $35,3 \pm 4,7\%$ при САГ і не відрізнявся від контрольних тварин. Збільшувався ступінь гемолізу в 0,35% розчинах NaCl: під впливом корвазану досягав $67,5 \pm 3,4\%$ проти $91,3 \pm 2,5\%$ при САГ і не відрізнявся від інтактних тварин.

У інтактних (нормотензивних) щурів артеріальний тиск на початку дослідження дорівнював 105-110мм ртутного стовпчика і в процесі експерименту суттєво не змінювався. У щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією до початку експерименту артеріальний тиск був підвищеним і дорівнював 155-165мм. рт. ст. корвазану при щоденному застосуванні в дозі 20мг/кг маси на протязі 90 днів приводив до зменшення артеріального тиску до 115-120мм. рт. ст.

Серед ендогенних факторів патогенезу АГ важливим вважається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Перекисні сполуки розглядаються одним із пускових механізмів, що порушує функцію біомембран за рахунок зменшення в них, в першу чергу, загального вмісту фосфоліпідів В свою чергу зміни ліпідного спектру посилюють мембранну проникність, що поглиблює порушення внутрішньоклітинного метаболізму. [2, 10].

Нормалізуючий вплив корвазану зумовлений його антиоксидантними властивостями завдяки наявності карбазольної структури в молекулі даного медикаменту. Антиоксидантний ефект збільшується з підвищенням концентрації медикаменту в крові хворих. Також встановлена властивість препарату пригнічувати пероксидацію ліпідів мембран за рахунок зменшення рівня малонового діальдегіду і збільшення вмісту SH-груп в органах серцево-судинної системи. Крім цього даний препарат сприяє збереженню вітаміну Е у мозковій тканині. Подібні антиоксидантні властивості характерні також для одного з активних метаболітів карведілолу - 1-3-гідроксикарбазолу, який блокує перекисне окислення

ліпідів, реагуючи з активними вільними радикалами [8, 18].

Карведілол при застосуванні хворим зі стабільною стенокардією в дозі 50мг/добу протягом 8 тижнів покращував функцію ендотелію судин, що проявлялось підвищенням ендотелійзалежної вазоділяції на 54% [6].

Концентрація карведілолу корелює з рівнем оксиду азоту в плазмі крові, що свідчить про вплив даного медикаменту на процес синтезу та вивільнення NO, для якого характерні антиоксидантні, судинорозширюючі, органопротекторні властивості [4, 13].

1. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів супроводжується порушенням функціонального стану мембран еритроцитів: зниженням осмотичної резистентності та підвищенням їх проникності.

2. Корвазан проявляє мембраностабілізуючу дію на мембрани еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією до гіпотонічного лізису: підвищує резистентність, нормалізуючи їх проникність.

3. Корвазан знижує артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.

4. Одним з можливих механізмів антигіпертензивної дії корвазану є властивість даного препарату нормалізувати осмотичну активність мембран еритроцитів.

Таким чином, даний спосіб заключається в тому, що корвазан в дозі 20мг/кг маси щоденно при добавляння до їжі на протязі 90 днів знижує артеріальний тиск, ефективність якого реєструється шляхом визначення змін осмотичних властивостей еритроцитів.

Література

1. Базарнова М.А., Сакун Т.А., Пекус Е.А. и др. Руководство по клинической лабораторной диагностике (Учебное пособие для фак-тов и институтов усов, врачей). Киев: „Вища школа, 1982. - 4.2. - 173 с.

2. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. К.: „Наукова думка“. - 1997. - 420 с.

3. Берко Г.К., Серкова В.К., Монастирський Ю.І. Застосування карведілолу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ішемічною хворобою серця // Лікарська справа. - 2006. - N1/2. - С. 81-84.

4. Білецький С.С. Ендотеліпротекторні властивості карведілолу у хворих з гострим інфарктом міокарда // Укр. кардіол. журн. - 2007. - №2.-С 81-84.

5. Воронков Л. Г., Богачова Н. В., Гавриленко Т. І. та ін. 2004 Клініко-гемодинамічні ефекти лікування карведілолом у хворих з хронічною серцевою недостатністю: зв'язок лабораторних показників і параметрів вегетативної регуляції ритму серця //Український кардіологічний журнал. - 2004. - № 1. - С. 93-96.

6. Голікова І.П., Деяк СІ., Слободський В.А. Вплив лікування карведілолом на показники функції ендотелію та системного запалення в плазмі крові у хворих зі стабільною стенокардією // Український ревматологічний журнал. - 2006. - N3. - С. 42-44.

7. Довгань Р.С., Стеченко Л.О., Чекман І.С. і співавт. Вплив біпролу на ультраструктуру міокарда спонтанно гіпертензивних щурів. Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес „Ліки і життя“, Київ. 6-9 лютого 2007 р.-С 43.

8. Имантаева Г.М. Антиоксидантные свойства карведилола (дилатренд) у больных инфарктом миокарда // Аллергология и иммунология. - 2005. - Т. 6, N 2. - С. 246.

9. Москаленко В.Ф., Коваленко В.М. // Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії: стан, виконання та напрямки подальшої реалізації в Україні. - К: Морион. - 2002. - 15 с

10. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия – патология клеточных мембран. М. - 1987. - 298 с.

11. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практическое руководство. - К.: Морион, 2001. - 528.

12. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертония: какова наша главная цель // Therapia. - 2006. - №3. - С. 12-16.

13. Afonso R.A., Patarrao R.S., Macedo M.P., et al. Carvedilol action is dependent on endogenous production of nitric oxide // Am. J. Hypertens. -2006. - Vol. 19(4). - P. 419-425.

14. Christian G.Brilla, Matsubara L. et al. Advanced Hypertensive Heart Disease in Spontaneously Hypertensive Rats // Hypertension. 1996. - V. 28. -P. 269-275.

15.Hashimoto H, Kanda A, Hubo H, Tanaka M. Features of the acute hypotensive action of carvedilol and its ameliorating effect on myocardial ischemia. J Cardiovasc Pharmacol. 1991; 18 Suppl 4:S22-8.

16. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G., et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial // Lancet. - 2003. - № 362. - P. 7-13.

17. Wolf-Maler K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States // JAMA. - 2003. - V. 289, № 18. - 2363-2369.

18. Yue TL, Cheng HY, Lysko PG, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta- adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1992. - V. 26. - P. 92-98.