



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43289** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
A61P 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ**

1

2

(21) u200902572

(22) 23.03.2009

(24) 10.08.2009

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) ПАШКОВСЬКА НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

**(57)** Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію, що включає використання базисної терапії, який **відрізняється** тим, що пацієнтам з метою відновлення фосфоліпідного шару мембран ендотеліоцитів призначають церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до неврології, ендокринології, може бути використана для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на діабетичну енцефалопатію.

Загальновідомо, що однією з провідних причин цереброваскулярної патології є цукровий діабет (ЦД), оскільки хронічна гіперглікемія сприяє виникненню комплексу метаболічних та судинних змін головного мозку, що прийнято називати діабетичною енцефалопатією (Т.С. Міщенко, 2008). Під останньою розуміють стійку церебральну патологію, яка виникає внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних та судинних порушень, що клінічне проявляються неврозоподібними й психоподібними дефектами, органічною неврологічною й вегетативною церебральною симптоматикою (В.І.Паньків, 2007).

Провідна роль у розвитку церебральних змін за ЦД належить гіперглікемії, що веде до неферментативного глікозилювання білків і є тригером ряду патологічних механізмів, ключовим серед яких є порушення судинного ендотелію (В.Г.Науменко, 2007). Численними дослідженнями показано, що ендотеліальна дисфункція за ЦД супроводжується підвищенням в плазмі крові рівня фактора Віллебранда, зростанням експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1,3, зниженням вивільнення простагліцину, зростанням вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів, порушенням розщеплення плазміногеном глікозилюваного фібрину, зростанням кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, надлишковим утворенням аніона супероксиду,

підвищенням проникності та порушенням реактивності судин тощо (А. Ceriello et al., 2007).

У механізмах ушкодження судинного ендотелію за ЦД значна роль відводиться дисліпідемії. В атерогенезі ендотелій є одночасно медіатором і "мішенню" патологічного процесу. Порушення ліпідного обміну, зокрема посилене деацилування фосфоліпідів супроводжується утворенням значної кількості полієнових жирних кислот, що активно втягуються у реакції вільнорадикального окиснення. Внаслідок цього змінюється структура ендотелію: зростає співвідношення холестерину й фосфоліпідів у мембранах, що разом з оксидантним стресом веде до ендотеліальної дисфункції. Крім того, порушення структурної організації мембран ендотеліоцитів з виходом фосфатиділсерину з внутрішнього моношару у зовнішній, веде до індукції ендотеліального апоптозу (N.M. Gharavi et al., 2006).

Ось чому надзвичайно важливим у корекції порушень функціонального стану ендотелію є пошук препаратів, здатних відновити фосфоліпідний баланс клітин за діабетичної енцефалопатії.

Аналогом способу лікування, що пропонується, є спосіб корекції ендотеліальної дисфункції із використанням препарату групи статинів симвастатину (O'Driscoll G., Green D., Taylor R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month // Circulation. - 1997. - Vol. 95. - P. 1126-1131.). Недоліком аналога є можливість застосування препаратів цієї групи тільки за умов наявності дисліпідемії у пацієнтів, що обмежує його використання у

(13) **U**(11) **43289**(19) **UA**

хворих з нормальними показниками ліпідного обміну.

Прототипом корисної моделі є спосіб оптимізації функціонального стану ендотелію із застосуванням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлу (McFarlane R., McCredie R.J., Bonney M.A. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in adults with type 1 diabetes mellitus // *Diabet Med.* - 1999. - Vol.16. - P.62-66.) Недоліком прототипу є можливість застосування препаратів цієї групи тільки у хворих з артеріальною гіпертензією.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити способи лікування порушень функціонального стану ендотелію шляхом відновлення фосфоліпідного шару мембран ендотеліоцитів. Для вирішення поставленої задачі на тлі базисного лікування, згідно винаходу, призначається цитиколін перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі, що заявляється, є використання комплексу базисного лікування.

Відмінність корисної моделі полягає в призначенні цитиколіну замість сімвастатину та раміприлу, що знімає обмеження до застосування та окрім позитивного впливу на функціональний стан судинного ендотелію надає церебропротекторної дії й усуває когнітивний дефіцит.

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Церебропротекторний препарат цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін), що належить до групи нуклеотидів - біомолекул, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Він є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), що складає основу клітинних мембран. За рахунок цього препарат володіє мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією, інгібуючи активність фосфоліпази та знижуючи концентрацію вільних жирних кислот (M.Fioravanti, A.E.Buckley, 2006).

Механізм позитивної дії цитиколіну на ендотеліальну функцію за діабетичної енцефалопатії, на нашу думку, полягає в наступному. Як вже зазначалося, за ЦД зростає співвідношення холестерин/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що веде до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ліпопротеїнів низької густини. Дисфункція ендотелію, у свою чергу, посилює руйнування фосфоліпідного шару, замикаючи при цьому порочне коло (Liu R. et al., 2007). Застосування хворим на діабетичну енцефалопатію цитиколіну сприяє відновленню нейтрального фосфатидилхоліну у зовнішньому шарі фосфоліпідної мембрани ендотелію, покращанню морфофункціональних властивостей останнього, зменшуючи при цьому десквамацію ендотеліоцитів. Крім того, як мембраностабілізуювальний препарат, цитиколін зменшує процеси ліпопероксидації, пригнічує продукцію індукторів апоптозу (Secades J.J., Lorenzo J.L., 2006), що позитивно відображається на функції ендотелію.

Спосіб лікування порушень функціонального стану ендотелію у хворих на діабетичну енцефалопатію здійснюється наступним чином. Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу діабетичної енцефалопатії хворим на тлі базисної терапії призначається церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів.

Корисна модель розроблена і пройшла клінічні випробування в лікуванні 34 хворих на діабетичну енцефалопатію, що на тлі базисного лікування гіпоглікемізувальними, вазоактивними на ноотропними препаратами отримували цитиколін. Групу порівняння склали 23 пацієнти з діабетичною енцефалопатією, яким призначалася тільки базисна терапія. За використання цитиколіну встановлене вірогідно більш помітне, ніж у групі порівняння, зростання показника ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), вмісту в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO<sub>2</sub>) на тлі зменшення сироваткового вмісту ендотеліну-1 (ЕТ-1) та кількості злущених ендотеліоцитів у периферичній крові.

Приклад практичного використання способу №1

Хворий К., 44 років, історія хвороби №1631. Діагноз: Діабетична енцефалопатія I стадії з вираженим іпохондричним синдромом, порушенням мнестичних функцій, стійкою цефалгією. Показники функціонального стану ендотелію до лікування: ЕЗВД - 6,3%, ЕТ-1 - 10,8пмоль/л, NO<sub>2</sub> 8,8мкмоль/л, ендотеліоцити - 11·10<sup>4</sup>/л. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники функціонального стану ендотелію після лікування: ЕЗВД - 7,8%, ЕТ-1 - 7,6пмоль/л, NO<sub>2</sub> - 12,9мкмоль/л, ендотеліоцити - 6·10<sup>4</sup>/л.

Приклад використання способу №2

Хворий Б., 50 років, історія хвороби №1620. Діагноз: діабетична енцефалопатія II стадії з астенно-невротичним, вираженим вестибуло-атактичним, правобічним рефлексорним синдромом. Показники функціонального стану ендотелію до лікування: ЕЗВД - 5,6%, ЕТ-1 - 12,7пмоль/л, NO<sub>2</sub> - 7,9мкмоль/л, ендотеліоцити - 16·10<sup>4</sup>/л. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники функціонального стану ендотелію після лікування: ЕЗВД - 7,4%, ЕТ-1 - 8,5пмоль/л, NO<sub>2</sub> - 8,0мкмоль/л, ендотеліоцити - 8·10<sup>4</sup>/л.

Приклад використання способу №3. Хворий Ф., 54 роки, історія хвороби №1649. Діагноз: діабетична енцефалопатія III стадії, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (10.09.06) з помірним правобічним геміпарезом, помірною мозочковою атаксією, частими судомними генералізованими нападами, психоорганічним синдромом. Показники функціонального стану ендотелію до лікування: ЕЗВД - 4,5%, ЕТ-1 - 14,5пмоль/л, NO<sub>2</sub> - 7,0мкмоль/л, ендотеліоцити -

23·10<sup>4</sup>/л. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники функціонального стану ендотелію після лікування: ЕЗВД - 6,9%, ЕТ-1 - 11,2пмоль/л, NO<sub>2</sub> -

8,2мкмоль/л, ендотеліоцити - 12·10<sup>4</sup>/л. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось.

Технічний результат: наведений спосіб дозволяє покращити показники функціонального стану ендотелію та забезпечує при цьому ефективне лікування ендотеліальної дисфункції за діабетичної енцефалопатії.