



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59743

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ

1

2

(21) 20021210025

(22) 12 12 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. №9, 2003р

(72) Коломєєць Михайло Юрійович, Чурсіна Тама-
ра Яківна, Ткач Єлизавета Петрівна(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКА-
ДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УК-

РАЇНИ

(57) Спосіб лікування атеросклерозу мезен-
теріальних артерій шляхом призначення ком-
плексної терапії, який відрізняється тим, що до-
датково призначають еналаприлу малеат (еднт),
починаючи з 1,25мг, усередину методом титруван-
ня до дози, що оптимально переноситься (5 – 20мг
на добу) протягом двох тижнів

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме кардіології та гастроентерології і може бути використаним в клініці для лікування атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з ознаками хронічної мезентеріальної ішемії.

Питанням фармакологічної корекції метаболічних розладів при атеросклерозі у даний час приділяється все більша увага дослідників. У цій групі сполук основну увагу привертати засоби, що володіють ліпідокоригуючим, вазопротекторним впливом, антиоксидантними, антиагрегантними властивостями. У теперішній час група фармакологічних препаратів, що покращують мікроциркуляцію органів, які підпадають під прояви мінущої циркуляторної гіпоксії внаслідок атеросклеротичної обструкції, та коригують прояви метаболічного синдрому, усуваючи фактори ризику прогресування атеросклеротичного процесу, повинна включати засоби, що регулюють агрегацію клітин крові, здатність до деформування, зменшують прояви процесів ліпопероксидації, підвищують стійкість мембран організму до пошкодження ліпопероксидами, одночасно позитивно впливаючи на вуглеводний та ліпідний обмін.

Медикаментозні засоби, які використовуються при лікуванні хворих на атеросклероз, ІХС, гіпертонічну хворобу, атеросклероз судин нижніх кінцівок, цереброваскулярну патологію ((β -адреноблокатори, нітропрепарати, тiazидні діуретики, антиагреганти тощо), можуть викликати певні негативні метаболічні розлади, погіршувати функціонування формених елементів крові, що безперечно несприятливо впливає на стан серцево-судинної системи, сприяючи прогресуванню ате-

росклеротичного процесу

Все вищевикладене та відсутність у доступній нам літературі відомостей про використання еналаприлу малеату у хворих на ІХС із супутнім атеросклерозом мезентеріальних артерій (АУМА) зумовило появу інтересу до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, як до препаратів, котрі можуть впливати на стан системи ліпопероксидного балансу, змінювати стійкість мембран, зокрема червоних тілець, в умовах "перекисного вибуху", що часто супроводжує поєднану атеросклеротичну патологію.

Найближчим до запропонованого є спосіб лікування атеросклерозу мезентеріальних артерій шляхом призначення комплексної диференційної терапії [Ишемическая болезнь кишок / М. Б. Коломойская, Е. А. Дикштейн, В. А. Михайличенко, Н. М. Ровенская - К. Здоров'я, 1986 - 134с]. Цей спосіб є він включає дієтичний режим, спазмолітичні та антиангінальні засоби, антихолінергічні засоби, лікування основного захворювання, за необхідністю - антибактеріальні засоби, анальгетики, протиатеросклеротичні засоби, рибоксин, вітаміни різних груп, зокрема - аскорбінова кислота, вітамін В₆, засоби, що впливають на гемостаз.

Недоліками прототипу є те, що

окремі групи запропонованих лікарських засобів викликають негативні метаболічні розлади, погіршують функціонування формених елементів крові, що безперечно несприятливо впливає на стан серцево-судинної системи, сприяючи прогресуванню атеросклеротичного процесу,

відсутній у запропонованого способу коригуючий вплив на окремі ланки метаболічних зрушень та покращення ліпопероксидного балансу при ате-

(13) A

(11) 59743

(19) UA

росклерозі мезентеріальних артерій,

відсутність у схемі лікування пацієнтів на атеросклероз мезентеріальних артерій інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту(ІАПФ), хоча відомий позитивний метаболічний вплив ІАПФ на вуглеводний обмін, відсутність негативного впливу на ліпідний обмін, вазопротекторні властивості, антиоксидантний ефект при артеріальній гіпертензії, позитивний вплив на тромбоцитарно-судинний гемостаз при ІХС

В основу винаходу поставлено завдання розширити лікувальні можливості атеросклерозу мезентеріальних артерій, через вплив на фактори ризику атеросклеротичного процесу - гіперліпидемію, стан протирадикального захисту, покращення функціонування еритроцитарних мембран, як маркера вираженості мікроциркуляторних порушень, стану мембран організму

Для вирішення поставленої задачі в спосіб лікування атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій шляхом призначення комплексної терапії, згідно до винаходу, додатково призначають еналаприлу малеат(еднт) починаючи з 1,25мг усередину, методом титрування до дози, що оптимально переноситься(5 - 20мг на добу) протягом двох тижнів

Спільними ознаками прототипу та винаходу, що заявляється, є те, що хворим на атеросклероз мезентеріальних артерій призначають комплексне лікування

Відмінністю винаходу від прототипу є те, що додатково призначають препарат еналаприлу малеат(еднт)

Характеристика винаходу порівняно з прототипом подана в таблиці

Таблиця

Порівняльна характеристика прототипу та запропонованого способу

Ознака (параметр)	Прототип (базисна терапія)	Винахід
Зменшення в'язкості еритроцитарної суспензії		+
Ріст індексу деформабельності еритроцитів	++	++
Зниження пероксидної резистентності еритроцитів	+	+++
Зниження активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за показниками малонового альдегіду	+	++
Підвищення активності системи протирадикального захисту за активністю Гл-6-ФДГ, ГР		+
Збільшення вмісту відновленого глутатіону		+
Усунення симптомів захворювання на 12 добу перебування у стаціонарі	У 68% пацієнтів	У 98% пацієнтів
Зменшення кількості замісних поліферментних препаратів	6 - 8 табл на добу	2 - 3 табл на добу

Спосіб здійснюється наступним чином. Хворим на ІХС з ознаками хронічної мезентеріальної ішемії(наявність больового синдрому в черевній порожнині, з чітким зв'язком із прийомом та кількістю їжі, який купірується судинорозширюючими засобами, нітропрепаратами, дисфункції кишечника(пронос, закрепи, метеоризм), систолічного шуму в епігастральній ділянці, який вислуховується на середині відрізка, що з'єднує мечевидний горісток та пупок) до базисної терапії приєднується еналаприлу малеат, починаючи з 1,25мг усередину, методом титрування до дози, що оптимально переноситься(5 - 20мг на добу)

Приклад конкретного використання способу

Обстежено 24 пацієнти на ІХС із атеросклерозом мезентеріальних артерій(АУМА), СН I та II А ст, 1 -2ф кл. Пацієнти були підібрані таким чином(відсутність застійних проявів серцевої недостатності, високих цифр артеріального тиску, базисна терапія хворих не містила діуретиків, антиагрегантів для оцінки можливих позитивних метаболічних ефектів засобу при мінімально можливих гемодинамічних проявах)

Перед початком лікування хворі були розподілені на основну та контрольну групи. Пацієнти основної групи(12 хворих) на фоні диференційованої базисної терапії ІХС(нітропрепарати, блокатори Са-каналів) та прийому ферментних замісних за-

собів приймали еналаприлу малеат у добовій дозі $7,25 \pm 0,5\text{мг}$ (1 - 2 рази на добу впродовж 14 діб)

Хворим контрольної групи(12 хворих) призначалась базисна терапія без еналаприлу малеату. До групи порівняння ввійшли 12 практично здорових пацієнтів, які статистично достовірно не відрізнялись за віком та статтю від обох(основної та контрольної) груп

При проведенні аналізу динаміки показників вільнорадикального окиснення ліпідів(ВРОЛ) за рівнем малонового альдегіду(МА) без ініціації, з ініціацією НАДФН₂, аскорбатом у основній та контрольній групах після лікування встановлено, що в основній групі рівень МА без ініціації та з ініціацією НАДФН₂ достовірно знизився у порівнянні з показниками до лікування($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Рівень відновленого глутатіону (ВГ) до лікування у обох дослідних групах був достовірно нижчим за рівень у групі практично здорових осіб. У хворих, які отримували еналаприлу малеат, після лікування спостерігалась позитивна динаміка росту показника ВГ у порівнянні з рівнем до лікування($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи, базальний рівень ВГ у яких виявився вищим, після лікування спостерігалась тенденція до зниження рівня показника(знизився на 6,59%), що статистично достовірно не виявилось($p > 0,05$)

Активність глюкозо-6-фосфатдегидрогенази

(Гл-6-ФДГ) в результаті лікування достовірно зросла на 11,94% ($p < 0,05$) у пацієнтів основної групи, сягнувши рівня у практично здорових осіб ($p > 0,1$). Динаміки змін Гл-6-ФДГ в контрольній групі не спостерігалось. Динаміка змін активності глутатіонредуктази у обох групах відмічена тільки тенденцією до зростання (приріст склав 7,08%) у основній групі ($p > 0,05$).

Спостерігалась достатньо виражена позитивна динаміка росту індексу деформабельності еритроцитів в основній та контрольній групах. Приріст показника в результаті лікування склав 23,78% ($p < 0,001$) та 20,31% ($p < 0,001$) відповідно по групах, рівень якого навіть дещо перевищив значення у групі практично здорових осіб. У пацієнтів, які отримували еналаприлу малеат, суттєвими виявились зміни відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), яка достовірно знизилась (в 1,15 рази ($p < 0,001$)) у порівнянні з рівнем до лікування та сягнула значень групи практично здорових осіб ($p > 0,1$). У хворих контролю зниження ВВЕС не спостерігалось ($p > 0,1$).

Стійкість мембран до пероксидних впливів, які відображаються змінами пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), у хворих основної групи зросла на 24,81% ($p < 0,05$), у пацієнтів контрольної групи достовірної різниці між рівнем ПРЕ до та після лікування не встановлено ($p > 0,05$), хоча відмічено чітку тенденцію до зростання стійкості мембран еритроцитів до пошкоджуючого впливу ліпопероксидами (показник ПРЕ знизився на 9,73%).

При оцінці зміни клінічної картини захворювання у кожного пацієнта на ІХС з АУМА на фоні схеми лікування із використанням еналаприлу малеату спостережено усунення симптомів хронічної ішемічної хвороби кишечника, лактазної недостатності (больового синдрому, дисфункції кишечника,

метеоризму) на 4 добу у 36% пацієнтів, на 8 добу перебування у стаціонарі у 74%, на 12 добу у 98% пацієнтів. У пацієнтів контрольної групи основні прояви АУМА усувались на 6 (у 24% пацієнтів) добу, а до 14 доби - у 82% пацієнтів, що вимагає продовження перебування хворих у стаціонарі. Відмічено зменшення використання пацієнтами основної групи на фоні лікування еналаприлом малеатом вживання замісних поліферментних препаратів з 6 - 8 таблеток на добу до 2 - 3 таблеток на добу.

Таким чином, при включенні до схеми лікування хворих на ІХС із АУМА інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлу малеату спостерігається більш виражене покращення деформабельності еритроцитів, зниження в'язкості еритроцитарної суспензії, підвищення стійкості еритроцитів до пероксидних впливів, зниження рівня у крові малонового альдегіду без ініціації та з ініціацією НАДФН₂ на фоні зростання активності Гл-6-ФДГ та підвищення вмісту глутатіону відновленого, що сприяє зменшенню наслідків тканинної гіпоксії у двох судинних басейнах (коронарному та мезентеріальному) через зниження активності процесів ліпопероксидації та, як наслідок, покращення реологічних властивостей еритроцитів. Це свідчить про те, що покращення функціональних, реологічних властивостей еритроцитів через антиоксидантний та, можливо, прямий еритроцитомембранопротекторний вплив еналаприлу малеату сприяє зменшенню у хворих на ІХС із АУМА проявів гемодинамічної обструкції з покращенням кишкової мікроциркуляції, зменшенням проявів хронічної мезентеріальної ішемії та, ймовірно, сприяє відновленню основних функцій кишечника.

Все вищевикладене робить можливим використання інгібітора АПФ еналаприлу малеату (еднгу) для оптимізації лікування хворих на ІХС із АУМА.