



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69869** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 14807	(72) Винахідник(и): Капустник Валерій Андрійович (UA), Товажнянська Олена Леонідівна (UA), Полякова Лілія Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.12.2011	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2012	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2012, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЇ ПОЛІНЕВРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ВІБРАЦІЙНУ ХВОРОБУ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоєвої кислоти, що включає визначення показників оксидантно-антиоксидантної системи. До комплексної терапії додають α -ліпоєву кислоту у вигляді внутрішньовенного введення з наступним призначенням її у таблетованій формі.

UA 69869 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до неврології та професійних хвороб, і може бути використаною для оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоевої кислоти в лікуванні вегетативно-сенсорної поліневропатії (ВСП) у хворих на вібраційну хворобу (ВХ).

Патогенетична терапія ВСП направлена на зниження реактивності нервових елементів судин, зниження збудливості сегментарних та надсегментарних вегетативних центрів, нормалізацію обмінів в тканинах, покращення трофіки, периферичного кровообігу. Комплексне лікування поліневропатій передбачає загальну та місцеву дію на уражені кінцівки, що дозволяє уникати основних патогенетичних механізмів їх розвитку [Логонова Н.Н. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у больных с профессиональными вегетативно-сенсорными полиневропатиями от воздействия физических перегрузок / Н.Н. Логонова, И.В. Бойко // Медицина труда и промышленная экология.-2010. - № 4. - С. 39-42; Шиндряева Н.Н. Медицинская реабилитация больных с полиневропатией вследствие воздействия локальной вибрации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Нижегород. гос. мед. акад. - Н. Новгород, 2005.-22 с.].

Останнім часом комплексне лікування ВСП у хворих на ВХ передбачає обов'язкове включення до терапії антиоксидантів. Відомо, що в механізмі формування поліорганичних розладів при дії вібрації важливу роль відіграють вільнорадикальна патологія та окисно-відновлювальні процеси, що й виправдовує призначення антиоксидантної терапії, яка діє як на неврологічний дефіцит так і на інтенсивність больового синдрому [Логонова Н.Н. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у больных с профессиональными вегетативно-сенсорными полиневропатиями от воздействия физических перегрузок / Н.Н. Логонова, И.В. Бойко // Медицина труда и промышленная экология.-2010. - № 4. - С. 39-42].

Дослідженнями встановлено, що α -ліпоева кислота та її препарати мають потужну антиоксидантну дію. Частіше всього α -ліпоеву кислоту та її препарати призначають інфузійно або внутрішньовенно краплинно з наступним вживанням даних препаратів у таблетованій формі [Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию α -липоевой кислоты (Берлитиона) / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немятых // Журнал практического врача.-2003. -№ 3. - С. 61-64.].

Так як введення α -ліпоевої кислоти та її препаратів до складу комплексної терапії ВСП у хворих на ВХ є достатньо новим лікувальним заходом, то даних щодо його ефективності є обмежена кількість, що обумовлює необхідність пошуку нових та удосконалення вже існуючих способів оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоевої кислоти в лікуванні ВСП у хворих на ВХ.

Основним способом оцінки ефективності антиоксидантної дії лікарського засобу в комплексі лікарських заходів є визначення якісних та кількісних показників активності окислительно-антиоксидантної системи до лікування та після нього з наступним їх порівнянням та визначенням позитивної динаміки змін або їх відсутності [Зайцев В.Г. Модельные системы перекисного окисления липидов и их применение для оценки антиоксидантного действия лекарственных препаратов: Дисс. ... канд. биол. наук: 14.00.25, 03.00.04 / Волгоградская медицинская академия. - Волгоград, 2001.-140 с.].

Даний спосіб оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоевої кислоти в комплексних лікарських заходах є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Основним недоліком найближчого аналогу є необхідність визначення цілого ряду показників, багато з яких можуть бути неспецифічними для такого поєднання патологій, як ВСП та ВХ.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі ставиться задача спрощення способу оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоевої кислоти в лікуванні ВСП у хворих на ВХ та підвищення його специфічності.

В основу корисної моделі ставиться задача, яку вирішують тим, що у відомому способі оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоевої кислоти, що включає визначення показників окислительно-антиоксидантної системи до лікування та після нього, згідно з корисною моделлю, в лікуванні вегетативно-сенсорної поліневропатії у хворих на вібраційну хворобу до комплексної терапії додають α -ліпоеву кислоту у вигляді внутрішньовенного введення з наступним призначенням її у таблетованій формі, при цьому хворим на ВСП при ВХ I ступеня до лікування та після нього вимірюють в крові вміст малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою флуориметричним методом, карбонільних груп окисно-модифікованих білків в присутності 2,4-динітрофенілгідрозину спектрофотометричним методом, адреналіну радіоімунологічним методом та нітритів за допомогою кольорової реакції з реактивом Грісса спектрофотометричним методом, а хворим на ВСП при ВХ II ступеня до

лікування та після нього вимірюють в крові активність глутатіонпероксидази за вмістом відновленого глутатіону спектрофотометричним методом та вміст МДА і, якщо вимірювані показники після лікування досягають контрольних значень, лікування оцінюють як ефективне.

Технічний результат корисної моделі, а саме спрощення способу оцінки ефективності антиоксидантної дії α -ліпоєвої кислоти в лікуванні ВСП у хворих на ВХ та підвищення його специфічності, обумовлений тим, що показники, які вимірюються за способом, що заявляється, більшою мірою ніж інші відображають активність окисидантно-антиоксидантної системи у хворих на ВСП в поєднанні з ВХ та швидше і точніше оцінюють позитивність динаміки їх змін.

Спосіб виконують наступним чином: хворим на ВСП при ВХ до комплексної терапії додають α -ліпоєву кислоту у вигляді внутрішньовенного введення з наступним призначенням її у таблетованій формі. Хворим на ВСП при ВХ I ступеня до лікування та після нього вимірюють в крові вміст МДА за реакцією з тіобарбітуровою кислотою флуориметричним методом, карбонільних груп окисно-модифікованих білків в присутності 2,4-динітрофенілгідрозину спектрофотометричним методом, адреналіну радіоімуннологічним методом та нітритів за допомогою кольорової реакції з реактивом Грісса спектрофотометричним методом. Хворим на ВСП при ВХ II ступеня до лікування та після нього вимірюють в крові активність глутатіонпероксидази за вмістом відновленого глутатіону спектрофотометричним методом та вміст МДА. Якщо вимірювані показники після лікування досягають контрольних значень, лікування оцінюють як ефективне.

Ефективність способу доказана експериментально.

Антиоксидантна дія α -ліпоєвої кислоти (АЛК) була доведена шляхом дослідження двох груп хворих на ВСП в поєднанні з ВХ. Перша група отримувала традиційну схему лікування, друга - комбіновану: традиційна схема + препарати α -ліпоєвої кислоти. Традиційне лікування хворих із ВСП було спрямовано на усунення причини захворювання, нормалізацію метаболічних процесів у м'язовій та нервовій тканинах, корекцію дренажних мікроциркуляторних судинних порушень. АЛК призначали внутрішньовенно краплинно у дозі 600 мг на добу у 250 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, а потім 600 мг на добу у таблетованій формі упродовж двох місяців.

Після традиційного та комбінованого лікування у хворих із ВХ I ступеня вірогідні позитивні зміни були зареєстровані у 33,3 % та 55,5 % випадків відповідно, без змін - у 16,7 % та 5,6 % пацієнтів. У пацієнтів із ВСП при ВХ II ступеня було встановлено вірогідне покращення - у 37,5 % та 54,2 %, без змін - у 25 % та 8,3 % випадків відповідно. Негативних ефектів у процесі лікування не було зареєстровано в жодному випадку.

Застосування обох видів терапії у всіх досліджених хворих призводило до зниження активності процесів вільно-радикального окиснення. При цьому використання комбінованої терапії при ВХ I ступеня приводило до нормалізації вмісту МДА, карбонільних груп окисно-модифікованих білків, адреналіну та нітритів до рівня контрольних величин. При II ступені ВХ нормалізувалася активність глутатіонпероксидази та вміст МДА до рівня контрольних величин.

Вміст ДК, СОД, SH-групи, тирозину та НА після традиційного лікування та лікування з додатковим призначенням АЛК також нормалізувався у порівнянні з такими до лікування, але не досягав контрольних величин.

Ефективність додавання до терапії препаратів АЛК підтверджувалася також вираженням зниженням показників бальної оцінки, за даними шкал TSS та N1S, на 55,7 % та 52,5 % (при ВХ I ступеня) і 28,3 % та 46,8 % (при ВХ II ступеня) у порівнянні із показниками при традиційному лікуванні (зниження на 39,1 % та 38,4 % і на 19,6 % та 29,6 % при ВХ I та II ступеня відповідно).

Покращення нейрофізіологічних показників після традиційного лікування підтверджувалося прискоренням швидкості проведення імпульсу (ШПІ) на 7,8 % та 8,8 %, зменшенням резидуальної латенції (РЛ) на 24,8 % та 13,4 % при ВХ I і II ступеня відповідно. Водночас додавання до терапії АЛК приводило до майже нормалізації показників ШПІ, РЛ та амплітуди М-відповіді при ВХ I ступеня, а також до вірогідного поліпшення показників ШПІ, РЛ та амплітуди М-відповіді у хворих з ВСП при ВХ II ступеня на 11,9 %, 20,1 %, 39,6 % відповідно, більш вираженого ніж після традиційної схеми лікування. Покращення стану периферичної гемодинаміки у хворих із ВСП при ВХ спостерігалось за умов обох схем лікування без вірогідної різниці між групами, що було пов'язано із застосуванням, у першу чергу, вазоактивних препаратів та антиагрегантів у всіх досліджених хворих.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий А. Діагноз: Вібраційна хвороба I ступеня. Вегетативно-сенсорна поліневропатія.

Скарги на болі, відчуття оніміння та парестезії в кистях, мерзлякуватість та гіпотермію пальців рук, напади побіління окремих фаланг пальців рук, що виникають при охолодженні та тривають декілька хвилин, головний біль, дратівливість. В неврологічному статусі:

хворобливості при рухах очних яблук. Обличчя симетричне, язик по середній лінії. Сила в кінцівках збережена. Помірне зниження карпо-радіальних рефлексів. Акроціаноз та гіпергідроз шкіри рук у дистальних відділах. Гіпестезія температурної та больової чутливості в кистях рук та пальцях ніг за поліневритичним типом. В позі Ромберга похитування, координація збережена.

5 Середнє значення за "Шкалою загальної оцінки симптомів" (TSS) дорівнює 7,32 балу, середній бал за шкалою неврологічних розладів (NIS) в руках складає 7 балів, в ногах - 2 бали. При проведенні електронейроміографії (ЕНМГ) визначене зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорним та моторним волокнам, помірне подовження тривалості резидуальної латентності моторних волокон в дистальних відділах рук, а також легке зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорним волокнам в дистальних відділах ніг. При оцінці функціонального стану судин артеріальної системи кінцівок за даними реовазографії (РВГ) виявлений спастичний тип РВГ в кистях у поєднанні з нормальними гемодинамічними показниками в судинах передпліч та нижніх кінцівок.

15 Біохімічний аналіз крові: ДК - 23,7 ммоль/л, МДА - 6,5 мкмоль/л, карбонільні групи окисно-модифікованих білків - 2,17 мкмоль/мг білка, СОД - 215,8 ум. од. /мл еритроцитів, SH-групи - 66,7 ммоль/л, глутатіонпероксидаза - 5,3 мкмоль ГSH/хв·г Hb, норадреналін - 4,7 нмоль/л, адреналін - 2,9 нмоль/л, нітроти - 10,7 ммоль/л, ендотелій - 1-37,4 пг/мл.

20 Проведене лікування: АЛК внутрішньовенно краплинно у дозі 600 мг на добу у 250 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, а потім 600 мг на добу у таблетованій формі. Також призначали гемодез 200,0 в/в краплинно № 7, пентоксифілін по 5,0 в/в № 10, L-лізину есцинат по 5,0 в/в краплинно № 7, актовегін по 5,0-10,0 в/в № 10 з подальшим переходом на таблетований прийом по 1 табл. 3 рази на добу, комплекси вітамінів групи В по 2,0 в/м № 10 з подальшим переходом на пероральний прийом по 1 табл. 3 рази на добу, цинаризин по 1 табл. 3 рази на добу, нейромідин по 20 мг 3 рази на добу. Термін лікування - 1,5 місяця.

25 Після лікування зменшилися скарги на болі, відчуття оніміння та "повзання мурашок" в кінцівках. Напади акроспазмів не спостерігалися. Акроціаноз та гіпергідроз шкіри рук у дистальних відділах зменшився. Залишалася гіпестезія температурної та больової чутливості лише в пальцях рук. Середнє значення за "Шкалою загальної оцінки симптомів" (TSS) зменшилося до 4,0 балів, середній бал за шкалою неврологічних розладів (NIS)

30 - до 4 балів в руках та 1 балу в ногах.

35 Біохімічний аналіз крові: (показники, які наблизилися до контрольних значень) МДА - 4,0 мкмоль/л, карбонільні групи окисно-модифікованих білків - 1,64 мкмоль/мг білка, адреналін - 2,4 нмоль/л, нітроти - 8,7 ммоль/л; (показники, які нормалізувалися) ДК - 15,8 ммоль/л, СОД - 239,2 ум. од. /мл еритроцитів, SH-групи - 85,7 ммоль/л, глутатіонпероксидаза - 10,2 мкмоль ГSH/хв·г Hb, норадреналін - 5,0 нмоль/л, ендотелій - 1-20,2 пг/мл.

Терапія ефективна.

Приклад 2. Хворий П. Діагноз Вібраційна хвороба II ступеня. Вегетативно-сенсорно-моторна (змішана) поліневропатія з ангіодистонічним синдромом.

40 Скарги на постійні, значні болі та парестезії у дистальних відділах рук, мерзлякуватість кистей рук, щоденні напади побіління пальців обох кистей, ціаноз та гіпотермію пальців рук, емоційну лабільність, головний біль, запаморочення, хиткість ходи. В неврологічному статусі: хворобливості та ністагм при рухах очних яблук, зниження акту конвергенції. Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Зменшення м'язової сили в кистях до 3,5 балів та стопах до 4 балів, зниження карпо-радіальних та ахілових рефлексів, м'язова гіпотонія та гіпотрофія кистей рук. Набряк кистей та стоп, гіпотермія та гіпогідроз шкіри, гіперкератоз, стовщення та деформація нігтів, згладженість шкіряного малюнку на подушечках пальців рук. Гіпестезія температурної, больової та м'язово-суглобової чутливості в кистях рук та пальцях ніг за поліневритичним типом. В позі Ромберга хиткість, координаторні спроби виконує з мимовлученням. Середнє значення за "Шкалою загальної оцінки симптомів" (TSS) дорівнює 10,66 балів, середній бал за шкалою неврологічних розладів (NIS) в руках складає 16 балів, в ногах - 7 балів.

55 При проведенні ЕНМГ визначено зниження швидкості проведення імпульсу по сенсорних та моторних волокнах в дистальних відділах рук та ніг, подовження тривалості резидуальної латентії та зниження амплітуди М-відповіді. При оцінці функціонального стану судин артеріальної системи кінцівок за даними РВГ виявлений атонічний тип РВГ в кистях у поєднанні з спастико-атонічним типом РВГ в стопах.

60 Біохімічний аналіз крові: ДК - 32,6 ммоль/л, МДА - 7,2 мкмоль/л, карбонільні групи окисно-модифікованих білків - 3,4 мкмоль/мг білка, СОД - 166,3 ум. од. /мл еритроцитів, SH-групи - 40,2 ммоль/л, глутатіонпероксидаза - 5,3 мкмоль ГSH/хв·г Hb, норадреналін - 4,1 нмоль/л, адреналін - 4,8 нмоль/л, нітроти - 17,9 ммоль/л, ендотелій - 1-66,8 пг/мл.

Проведене лікування: АЛК внутрішньовенно краплинно у дозі 600 мг на добу у 250 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, а потім 600 мг на добу у таблетованій формі. А також гемодез 200,0 в/в краплинно № 7, пентоксифілін по 5,0 в/в № 10, L-лізину есцинат по 5,0 в/в краплинно № 7, актовегін по 5,0-10,0 в/в № 10 з подальшим переходом на таблетований

5 прийом по 1 табл. 3 рази на добу, комплекси вітамінів групи В по 2,0 в/м № 10 з подальшим переходом на пероральний прийом по 1 табл. 3 рази на добу, цинаризин по 1 табл. 3 рази на добу, нейромідин по 20 мг 3 рази на добу.

Термін лікування - 1,5 місяця.

10 Після лікування значно зменшилися скарги на болі, відчуття оніміння та "повзання мурашок" в кінцівках. Напади акроспазмів не спостерігалися. Акроціаноз та гіпергідроз шкіри рук у дистальних відділах зменшився. Зросла м'язова сила у кистях та стопах, поліпшилася рефлекторна сфера. Залишалася гіпестезія температурної та больової чутливості лише в пальцях рук та ніг. Середнє значення за "Шкалою загальної оцінки симптомів" (TSS) зменшилося до 7,0 балів, середній бал за шкалою неврологічних розладів (NIS) - до 8 балів в

15 руках та 3 бали в ногах.
Біохімічний аналіз крові: (показники, які наблизилися до контрольних значень) МДА - 4,0 мкмоль/л, глутатіонпероксидаза - 11,0 мкмоль ГSH/хв·г Hb; (показники, які нормалізувалися) ДК - 19,4 ммоль/л, карбонільні групи окисномодифікованих білків - 2,51 мкмоль/мг білка, СОД - 229,1 ум. од. /мл еритроцитів, SH-групи - 70,2 ммоль/л, норадреналін - 5,5 нмоль/л, адреналін - 2,8 нмоль/л, нітрити - 15,1 ммоль/л, ендотелій -1-53,4 пг/мл.

20 Терапія ефективна.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25 Спосіб оцінки ефективності антиоксидантної дії α-ліпоєвої кислоти, що включає визначення показників оксидантно-антиоксидантної системи до лікування та після нього, який **відрізняється** тим, що в лікуванні вегетативно-сенсорної поліневропатії у хворих на вібраційну хворобу до комплексної терапії додають α-ліпоєву кислоту у вигляді внутрішньовенного введення з наступним призначенням її у таблетованій формі, при цьому хворим на вегетативно-

30 сенсорну поліневропатію при вібраційній хворобі I ступеня до лікування та після нього вимірюють в крові вміст малонового діальдегіду за реакцією з тіобарбітуровою кислотою флуориметричним методом, карбонільних груп окисно-модифікованих білків в присутності 2,4-динітрофенілгідрозину спектрофотометричним методом, адреналіну радіоімунологічним методом та нітритів за допомогою кольорової реакції з реактивом Грісса

35 спектрофотометричним методом, а хворим на вегетативно-сенсорну поліневропатію при вібраційній хворобі II ступеня до лікування та після нього вимірюють в крові активність глутатіонпероксидази за вмістом відновленого глутатіону спектрофотометричним методом та вміст малонового діальдегіду і, якщо вимірювані показники після лікування досягають контрольних значень, лікування оцінюють як ефективне.

40

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601