

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **14474**

(13) **С1**

(46) **2011.06.30**

(51) МПК

A 61K 31/505 (2006.01)

A 61K 31/4415 (2006.01)

A 61K 31/375 (2006.01)

A 61K 31/095 (2006.01)

A 61K 31/355 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНОГО В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ**

(21) Номер заявки: а 20081706

(22) 2008.12.29

(43) 2010.08.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Мойсеенок Андрей Георгиевич; Пырочкин Владимир Михайлович; Снежицкий Виктор Александрович; Пырочкин Александр Владимирович; Мирончик Елена Владимировна; Шейбак Владимир Михайлович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) ЗАТЕЙЩИКОВА А.А. и др. Кардиология. - 1998. - Т. 38. - № 9. - С. 68-80.

RU 2271202 С1, 2006.

RU 2245711 С2, 2005.

БОВА А.А. и др. Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования. Материалы международной научно-практической конференции. Т.1. - Мозырь: Белый ветер, 2000. - С. 85-87.

ИВАКИН В.Е. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция у больных ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса: Автореф. дис. - Курск, 2006. - С. 20.

ЖДАНОВ А.А. и др. Здоровоохранение. - 2005. - № 9. - С. 55-60.

ПРИБЫЛОВ С.А. Кардиология. - 2006. - Т. 46. - № 9. - С. 36-40.

(57)

Способ коррекции дисфункции эндотелия у больного в постинфарктном периоде, заключающийся в том, что на фоне базовой терапии больному вводят ежедневно в течение 30 дней 0,3 мг фолиевой кислоты, 5 мг пиридоксина, 100 мг аскорбиновой кислоты, 40 мг α -токоферола, а также селенометионин по 0,1 мг 2 раза в день.

Изобретение относится к области медицины, а именно к болезням системы кровообращения, и может применяться в клинической практике для лечения больных ишемической болезнью сердца, осложненной инфарктом миокарда.

Дисфункция эндотелия лежит в основе практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, атеросклероз, а также все формы ишемической болезни сердца (ИБС) [Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // Кардиология. - 1994. - No. 12. - С. 21-25; Clarke R.

Homocystein and cardiovascular disease // Overview J. Cardiovasc. Risk. - 1998. - No. 5. - Vol. 4. - P. 213-215]. Таким образом, эндотелий является важной терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а восстановление функции эндотелия можно рассматривать как новую парадигму лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из путей коррекции эндотелиальной дисфункции является фармакологическая стимуляция эндотелийзависимого высвобождения оксида азота, а также коррекция содержания гомоцистеина в плазме крови и антиоксидантная защита клеток эндотелия.

Известен способ улучшения функционального состояния эндотелия путем назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) за счет индукции АТ₂-рецепторов, стимуляции синтеза и высвобождения NO [Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - № 9. - С. 68-80; Vita J.A., Treasure C.B., Nabel E.G. et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors coronary artery disease. Circulation. - 1990. - No. 81. - P. 491-497].

Однако стимуляция АТ₁-рецепторов способствует образованию супероксидантных радикалов. Кроме того, не все ингибиторы АПФ улучшают функциональное состояние эндотелия. Наиболее часто применяемые препараты из группы эналаприла не оказывают положительного влияния на функциональное состояние эндотелия и уровень гомоцистеина в плазме крови.

Известен способ коррекции дисфункции эндотелия с применением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, которые способствуют увеличению NO вследствие антиоксидантного их действия [Dhein S., Salameh A., Bercels R., Klaus W // Drugs. - 1999. - Vol. 58. - P. 397-404].

Однако эти препараты нежелательно у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда. Недостатком является и то, что антагонисты кальция не влияют на уровень гомоцистеина в плазме крови.

Известен способ положительного влияния на эндотелий-зависимый ответ системных и коронарных артерий путем назначения препаратов, направленных на снижение холестерина липопротеидов низкой плотности [Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных воздействий // Визуализация в клинике. - Июнь 2000. - С. 11-16; O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month // Circulation. - 1997. - Vol. 95. - P. 1126-1131].

Однако применение этой группы препаратов требует значимых экономических затрат со стороны пациентов, т.к. статины назначаются неопределенно длительно, в силу чего у пациентов снижена приверженность в приеме данной группы препаратов.

Задача изобретения - расширить арсенал способов коррекции дисфункции эндотелия в постинфарктном периоде.

Поставленная задача решается путем назначения больному на фоне базовой терапии ежедневно в течение 30 дней 0,3 мг фолиевой кислоты, 5 мг пиридоксина, 100 мг аскорбиновой кислоты, 40 мг α -токоферола, а также селенометионина 0,1 мг 2 раза в день.

Способ осуществляют следующим образом. Больному в течение 30 дней на фоне базовой терапии, включающей эналаприл, метопролол, аспирин, ежедневно назначают перорально витаминный комплекс, состоящий из фолиевой кислоты - 0,3 мг, пиридоксина - 5 мг, аскорбиновой кислоты - 100 мг, селенометионина - 0,2 мг и α -токоферола - 40 мг. Прием селенометионина осуществляют по 0,1 мг 2 раза в день.

Все дозировки являются минимально достаточными для эффективного улучшения функционального состояния эндотелия.

Для клинической апробации предложенного метода проведено обследование 45 практически здоровых лиц в возрасте от 38 до 54 лет (средний возраст $44,0 \pm 0,68$ лет). Из них 35 мужчин и 10 женщин, а также 47 больных, перенесших острый инфаркт миокарда и

находившихся в отделении реабилитации областного кардиологического диспансера. Из них женщин 3, мужчин 44. Возраст обследуемых больных колебался от 29 до 58 лет (средний возраст $46,6 \pm 0,67$ лет).

Всем больным было проведено клинико-инструментальное обследование, после чего проводился комплекс специальных диагностических исследований.

Все больные, перенесшие инфаркт миокарда, были разделены на 2 группы. Первую группу (контрольную) составили 17 больных (все мужчины) в возрасте от 37 до 58 лет (средний возраст $51,5 \pm 2,9$ лет). Эта группа получала базовую терапию (бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ, аспирин и нитраты по требованию).

Вторую группу (опытную) составили 30 больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в возрасте от 29 до 56 лет (средний возраст $42,0 \pm 1,8$ лет). Из них женщин - 3, мужчин - 27. Опытная группа кроме фоновой терапии получала витаминный комплекс, включающий: фолиевую кислоту - 0,3 мг в сутки, пиридоксин - 5 мг в сутки, аскорбиновую кислоту - 100 мг, селенометионин - 0,2 мг, α -токоферол - 40 мг в сутки в течение 30 дней.

Общими критериями исключения из исследования явились: сахарный диабет и другая эндокринная патология, синдромы почечной и печеночной недостаточности, геморрагический синдром, анемия, бронхиальная астма, недостаточность кровообращения III-IV классов (NYHA).

Всем лицам контрольной группы проводили велоэргометрию для исключения скрытой коронарной недостаточности. Всем обследуемым выполнено по общепринятой методике ультразвуковое исследование плечевых артерий с двух сторон.

В программу исследования входили:

1. Исследование вазомоторной функции эндотелия с помощью ультразвукового дуплексного сканирования.

2. Оценка обеспеченности фолиевой кислотой.

3. Определение уровня общего гомоцистеина, селена в плазме крови.

Исходно в первый день в утреннее время, натощак не менее чем через 24 часа вне приема антиангинальных препаратов проводилось ультразвуковое исследование магистральных сосудов с изучением параметров эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии.

Ультразвуковое исследование сосудов проводилось с помощью ультразвукового сканера Philips P 700 линейным датчиком 7,5 МГц.

При изучении функции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией по методике, описанной [Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. - 1992. - 340. - P. 1111-1115]. Изменения диаметра плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7,5 МГц ультразвуковой системы Philips P 700. Артериальное давление (АД) на левой руке - по методу Короткова. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см дистальнее локтевого изгиба, диаметр артерии измеряли в фазу диастолы. Диаметр оценивали в покое (после 10-15 мин отдыха). Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжеткой, наложенной проксимальнее места измерения. При помощи манжетки создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систолического АД. Диаметр и скорость кровотока оценивали к концу первой минуты после снятия манжетки, затем на 3 и 5 мин. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного уровня. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более от исходного диаметра.

В образцах крови изучались уровни гомоцистеина, селена, фолиевой кислоты.

Статистический анализ проводился с использованием критерия t Стьюдента. Данные отображены как среднее значение величины \pm ошибка средней.

Результаты: анализ полученных результатов, представленных в табл. 1, показал, что по сравнению с контрольной группой у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, выявлена умеренная степень гипергомоцистеинемии, уровень которой не изменялся при динамическом обследовании в контрольной группе, не получавшей витаминные добавки. При анализе абсолютных значений концентрации гомоцистеина установлено, что у основного количества пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (70 %) гипергомоцистеинемия носила умеренный характер и только у 3 больных имели место показатели, превышающие 30 мкмоль/л. Выраженная гипергомоцистеинемия была обнаружена только в одном случае.

Таблица 1

Динамика результатов биохимических параметров у больных после инфаркта миокарда на фоне приема фолиевой кислоты, пиридоксина, аскорбиновой кислоты, селенометионина и витамина Е

Параметры Группы	Практически здоровые лица	Больные с ИМ (1 группа)		Больные с ИМ (2 группа)	
		Исходные данные	В динамике	Исходные данные	В динамике
Гомоцистеин, $\mu\text{mol/l}$	7,98±0,38	12,76±0,55*	13,36±0,52	11,94±0,36*	8,4±0,01**
Фолат, nmol/l	24,3±6,27	10,06±0,70*	11,18±0,86	9,1±0,36*	19,08±2,43**
Se, мкг/л	66,1±2,55	58,2±1,44*	59,7±1,22	60,78±2,43	83,24±1,2**

* - изменение параметров достоверно по сравнению с контролем ($P < 0,05$);

** - изменение параметров достоверно по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$).

Из табл. 1 видно, что у больных в группах с перенесенным инфарктом миокарда имеется более низкое содержание фолатов (более чем в 2,5 раза). Основной вероятной причиной этого является недостаточный уровень потребления витамина В₉ с продуктами питания. Обращает внимание достоверно более низкая исходная концентрация селена как у практически здоровых лиц, так и в 1 и 2 группах пациентов, что может служить патофизиологической основой развития окислительного стресса, при одновременном снижении антиоксидантного потенциала тканей.

Анализ полученных результатов выявил, что комбинированная терапия с включением витаминного комплекса (фолиевая кислота, пиридоксин, аскорбиновая кислота, селенометионин и α -токоферол) привела к снижению уровня гомоцистеина, увеличению концентрации фолатов и селена в плазме крови у больных с перенесенным инфарктом миокарда.

Результаты исследования реактивности плечевой артерии у здоровых и больных, перенесших инфаркт миокарда, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Поток-зависимая дилатация плечевой артерии у больных с перенесенным инфарктом миокарда на фоне приема фолиевой кислоты, пиридоксина, аскорбиновой кислоты, селенометионина и α -токоферола

Параметры Группы	Практически здоровые лица	Больные с ИМ (1 группа)		Больные с ИМ (2 группа)	
		Исходные данные	В динамике	Исходные данные	В динамике
Исходный диаметр, см	0,38±0,013	0,38±0,08	0,39±0,09	0,39±0,01	0,42±0,09
Поток-зависимая дилатация ПА, %	13,6±2,3	2,56±0,02*	2,56±0,015	2,5±0,02*	12,5±0,1**

* - достоверно по сравнению с контролем ($P < 0,05$);

** - достоверно по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$).

В группах больных, перенесших инфаркт миокарда, отмечено уменьшение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии по сравнению с практически здоровыми пациентами, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции. Прием одной базисной терапии в течение 1 месяца не приводил к улучшению функции эндотелия. Комбинированное применение витаминного комплекса, содержащего фолиевую кислоту, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, селенометионин и α -токоферол, в течение 1 месяца оказало выраженное влияние на показатели функционального состояния эндотелия плечевой артерии.

Приводим примеры, подтверждающие возможность использования данного способа коррекции дисфункции эндотелия у больных в постинфарктном периоде.

Пример 1.

Больной И., 48 лет, поступил в отделение реабилитации областного кардиологического диспансера после перенесенного острого инфаркта миокарда. Болеет ишемической болезнью сердца около 3 лет. Объективный статус: приглушение I тона сердца, умеренное расширение относительной сердечной тупости влево. ЭКГ: ритм синусовый, рубцовые изменения в задне-диафрагмальной области левого желудочка. Параметры функционального состояния эндотелия плечевой артерии: диаметр - 0,38 см, поток-зависимая дилатация - 2,63 %. Биохимические показатели крови: гомоцистеин - 13,7 $\mu\text{mol/l}$, фолат - 7,0 nmol/l , селен - 48,5 мкг/л . В течение 1-го месяца после проведенной базовой терапии, включающей эналаприл, метопролол, аспирин, у пациента не отмечено положительной динамики функционального состояния плечевой артерии: диаметр - 0,38 см, поток-зависимая дилатация - 2,56 %. Биохимические показатели крови: гомоцистеин - 14,12 $\mu\text{mol/l}$, фолат - 7,8 nmol/l , селен - 50,4 мкг/л .

Пример 2.

Больной Р., 47 лет, поступил в отделение реабилитации областного кардиологического диспансера после перенесенного инфаркта миокарда. Болеет ишемической болезнью сердца около 6 лет. Объективный статус: приглушение I тона сердца, умеренное расширение сердца влево. ЭКГ: синусовый ритм, рубцовые изменения в задне-диафрагмальной области левого желудочка. Параметры функционального состояния эндотелия плечевой артерии: диаметр - 0,38 см, поток-зависимая дилатация - 2,63 %. Биохимические показатели крови: гомоцистеин - 12,74 $\mu\text{mol/l}$, фолат - 8 nmol/l , селен - 60 мкг/л . Комбинированная терапия, включающая базовую и витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, α -токоферол и селенометионин, в течение 1 месяца оказала выраженное влияние на параметры функционального состояния эндотелия плечевой артерии: диаметр - 0,39 см, поток-зависимая дилатация - 13,15 % и биохимические показатели крови: гомоцистеин - 7,8 $\mu\text{mol/l}$, фолат - 17,0 nmol/l , селен - 100 мкг/л .

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено:

1. Гипергомоцистеинемия легкой степени в сочетании с гипоселенемией у больных с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда сопровождается дисфункцией эндотелия, являющейся факторами риска развития инфаркта миокарда.

2. Улучшение функционального состояния эндотелия плечевой артерии может быть достигнуто путем назначения на фоне базовой терапии витаминного комплекса, содержащего фолиевую кислоту - 0,3 мг, пиридоксин - 5 мг, аскорбиновую кислоту - 100 мг, α -токоферола - 40 мг и селенометионина 0,2 мг в сутки в течение 30 дней после перенесенного инфаркта миокарда, сопровождающееся нормализацией уровня гомоцистеина и селена в плазме крови.

Результаты, представленные в данном исследовании, касающиеся применения витаминного комплекса, дают основание считать, что этот метод является важным дополнением к протоколу лечения больных в постинфарктном периоде.

Способ несложен в исполнении и может использоваться в кардиологических и инфарктных отделениях стационаров и поликлиниках.