

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **23976**

(13) **С1**

(46) **2023.04.30**

(51) МПК

A 61K 31/14 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ**

(21) Номер заявки: а 20210211

(22) 2021.07.09

(43) 2023.02.28

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Панасюк Олег Владимиро-
вич; Могилевец Эдуард Владиславо-
вич; Наумов Александр Васильевич;
Дорошенко Евгений Михайлович
(ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) ПАНАСЮК О.В. и др. Возможности
холина и его метаболита в коррекции
гипергомоцистеинемии и снижении
развития сердечно-сосудистой патоло-
гии. Неотложная кардиология и кар-
диоваскулярные риски, 2020, т. 4, № 1,
с. 904-908.

CHIUVE S.E. et al. The association
between betaine and choline intakes and
the plasma concentrations of
homocysteine in women. Am. J. Clin.
Nutr., 2007,
v. 86(4), p. 1073-1081.

ВУ 12608 С1, 2009.

ВУ 17030 С1, 2013.

ЕА 200100049 А1, 2001.

RU 2226099 С2, 2004.

(57)

Применение холина альфосцерата в качестве средства для коррекции гипергомоцистеинемии при заболевании периферических артерий нижних конечностей после реваскуляризирующих операций.

Изобретение относится к области медицины, а именно к сосудистой хирургии, и может быть использовано для медикаментозной терапии такого нарушения обмена серосодержащих аминокислот, как гипергомоцистеинемия (ННсу), которая способствует прогрессирующему течению атеросклеротического процесса и ухудшению результатов реваскуляризирующих вмешательств на артериях нижних конечностей.

Доказано, что ННсу способствует прогрессирующему течению ЗПА и является фактором риска его развития. При снижении уровня Нсу в плазме крови наблюдается статистически значимое повышение лодыжечно-плечевого индекса, являющегося основным неинвазивным методом диагностики ЗПА. Прогрессирующее течение ЗПА, характери-

ВУ 23976 С1 2023.04.30

зующееся появлением на поздних стадиях признаков критической ишемии, сопровождается повышением уровня гомоцистеина (Hcy) [1].

Известно применение фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ для коррекции HHCy [2, 3].

Однако присутствуют и полярные результаты в отношении коррекции HHCy при помощи вышеуказанных препаратов [4].

Известно применение тетрагидрофолатов естественной стереоизомерной формы, ранее известных как ингибиторы агрегации тромбоцитов, в качестве действующего вещества для получения фармацевтической композиции, предназначенной для воздействия на уровень Hcy, в том числе для снижения HHCy при профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний или при профилактике нарушений нервной трубки, а также фармацевтических композиций на основе указанных тетрагидрофолатов и витаминов группы В₆ и/или В₁₂ [5].

Известно применение гемолимфы куколок дубового или березового шелкопряда для снижения уровня Hcy при HHCy [6].

Однако нет сведений об эффективности применения вышеуказанных средств для коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с ЗПА после реваскуляризирующих вмешательств.

Задача изобретения - расширение арсенала эффективных и доступных лекарственных средств для коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с ЗПА после реваскуляризирующих операций.

Поставленная задача решается путем применения холина альфосцерата в качестве средства для коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с ЗПА после реваскуляризирующих операций.

Холина альфосцерат - препарат, содержащий 40,5 % защищенного холина и являющийся его транспортной формой. Показания к применению данного лекарственного препарата следующие: дегенеративные и инволюционные психоорганические синдромы и последствия цереброваскулярной недостаточности, такие как первичные и вторичные когнитивные нарушения, характеризующиеся нарушениями памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации, инициативности и снижением способности к концентрации внимания; нарушения поведения и аффективной сферы в старческом возрасте - эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса [7].

Из известных сведений не вытекает с очевидностью, что холина альфосцерат может быть использован для коррекции HHCy у пациентов с ЗПА после реваскуляризирующих операций.

При оценке уровня Hcy у пациентов с ЗПА до и после реваскуляризирующих вмешательств HHCy диагностируется у большинства из них как в до, так и в послеоперационном периоде. Для пациентов с высоким уровнем HHCy характерно увеличение частоты развития постреваскуляризационных осложнений [8].

В нашем исследовании мы использовали холина альфосцерат ("Нейрохолин", производство ООО "Мед-интерпласт", Беларусь) в дозировке 600 мг кратностью два раза в сутки в течение 10 суток. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в данном исследовании. У всех пациентов, принявших участие в исследовании, не было выявлено противопоказаний к приему препарата, которыми являются: гиперчувствительность к холину альфосцерату или вспомогательным компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст и фенилкетонурия. За время проведения исследования не было отмечено ни одного случая передозировки препаратом.

Уровень Hcy определяли на хроматографе "Agilent 1100" (Германия) из плазмы крови исследуемых, взятой натощак на 3-7 сутки после операции (Hcy₁) и на 14 сутки после приема, или отсутствия приема, холина альфосцерата (Hcy₂). Концентрацию Hcy выража-

ли в мкмоль/л. Гипергомоцистеинемия диагностируется при концентрации Нсу свыше 12 мкмоль/л [9].

Статистическая значимость различий между результатами определялась с помощью критерия Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$. В исследовании приняли участие 94 пациента. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Количество
Количество пациентов	94
Мужской пол, %	85 (90,4)
Возраст, лет	62,6±7,7
Открытая реваскуляризация, %	53 (56,4 %)
Эндоваскулярная реваскуляризация, %	41 (43,6 %)
Уровень Нсу, мкмоль/л	15,3±6,1

Все пациенты были разбиты на две группы при помощи метода случайных чисел. В группу 1 вошли пациенты (n = 47), которые в течение 10 суток потребляли холина альфосцерат, в группу 2 (n = 47) - пациенты, которые не принимали данный лекарственный препарат. Характеристика исследуемых групп отображена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика групп 1 и 2

Характеристика групп	Группа 1	Группа 2
Количество пациентов	47	47
Мужской пол, %	45 (95,7)	40(85,1)
Возраст, лет	61,4±6,3	63,8±8,7
Открытая реваскуляризация, %	25 (53,2)	28 (59,6)
Эндоваскулярная реваскуляризация, %	22 (46,8)	19 (40,4)
Уровень Нсу ₁ , мкмоль/л	13,6±4,4	17,1±7
Уровень Нсу ₂ , мкмоль/л	8,9±3,9	17,8±7

После перенесенных реваскуляризирующих вмешательств в обеих группах пациентов сохранялась ННсу. После приема холина альфосцерата у пациентов группы 1 наблюдалось статистически значимое снижение уровня Нсу₂ до 8,9±3,9 мкмоль/л ($p < 0,0001$). У пациентов, которые не потребляли лекарственный препарат, показатели Нсу остались на прежнем уровне ($p = 0,62$).

При анализе влияния холина альфосцерата на ННсу у пациентов в зависимости от варианта оперативного лечения были получены результаты, отображенные в табл. 3.

Таблица 3

Коррекция ННсу у пациентов с различными вариантами реваскуляризирующих вмешательств

Характеристика групп	Группа 1		Группа 2	
	открытая	эндоваскулярная	открытая	эндоваскулярная
Количество, %	25 (53,2)	22 (46,8)	28 (59,6)	19 (40,4)
Уровень Нсу ₁ , мкмоль/л	14,9±3	12,2±5,2	17,6±7,2	16,3±6,9
Уровень Нсу ₂ , мкмоль/л	8,9±3,1	8,8±4,7	18,7±6,9	16,4±7,1
P	<0,0001	0,03	0,56	0,96

В течение двухлетнего периода наблюдений за пациентами у 19 был выявлен 21 (22,3 %) случай послеоперационных осложнений. В группе 1 было диагностировано 4 случая, что составило 19 %, а в группе 2 - 17 случаев (81 %). Таким образом, уровень осложнений в группе пациентов, принимавших холин альфосцерат, был в 4 раза ниже по сравнению с группой пациентов, не потреблявших его.

Полученные данные (табл. 1, 2, 3) свидетельствуют о том, что после выполненного реваскуляризирующего вмешательства у пациентов с ЗПА, направленного на устранение или снижение ишемии тканей нижних конечностей, у пациентов 2 группы сохраняется ННсу, которая достоверно ухудшает результаты хирургического лечения. В то же время у пациентов 1 группы, перенесших как открытые, так и эндоваскулярные реваскуляризации, которым назначался холина альфосцерат, отмечено достоверное снижение уровня ННсу в плазме крови. Наряду со снижением концентрации Нсу отмечается и снижение количества постреваскуляризационных осложнений.

Таким образом, холина альфосцерат действительно может использоваться в качестве средства для коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов с ЗПА после реваскуляризирующих операций.

Источники информации:

1. НАУМОВ А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. Минск: Профессиональные издания, 2013, 312 с.

2. LONN E. et al. Homocysteine lowering with folic acid and b vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006, v. 354, № 15, p. 1567-1577.

3. TOOLE J.F. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004, v. 291, № 5, p. 565-575.

4. CARLSSON C.M. Homocysteine lowering with folic acid and vitamin B supplements: effects on cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging.* 2006, v. 23, № 6, p. 491-502.

5. RU 2 226 099, 2004.

6. BY 12608, 2009.

7. WORTMANN S.B. et al. Choline-related-inherited metabolic diseases - A mini review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019, v. 42, № 2, p. 237-242.

8. ПАНАСЮК О.В. и др. Влияние производных обмена серосодержащих компонентов на развитие постреваскуляризационных осложнений у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Сборник материалов итоговой научно-практической конференции "Актуальные проблемы медицины". Гродно: ГрГМУ, 2021, с. 659-661.

9. СНЕЖИЦКИЙ В.А. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография. Гродно: ГрГМУ, 2011, 292 с.