



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46241 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

1

2

(21) u200907044

(22) 06.07.2009

(24) 10.12.2009

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ЯКОВЛЕВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, КЛЕКОТ ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСІВНА, ГАЛЮТІНА ОЛЕНА ЮРІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак, що передбачає комплексну терапію, який **відрізняється** тим, що додатково до базисної терапії системного червоного вовчака застосовують препарат Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 1 табл. (0,1 г рибоксину та 0,1 г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ревматології, і стосується лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак. Лікування легеневої гіпертензії передбачає лікування основного захворювання відповідними базисними препаратами, однак терапія основного захворювання, в тому числі імуносупресивна, далеко не завжди дозволяє загальмувати прогресуюче ураження легених судин. Фармакологічні засоби, що використовуються для лікування легеневої гіпертензії, зокрема при системному червоному вовчаку, включають блокатори кальцієвих каналів, простаноїди, антагоністи до рецепторів ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу в комплексі з антикоагулянтами [А. Я. Базилевич. Сучасні напрямки у лікуванні хворих із легеневою гіпертензією: місце силденафілу // Ліки України. - 2007. - № 6. - с 45-51.; Е. Н. Попова, В. В. Фомин. Легочные гипертензии: клиническая диагностика и лечение // Лечащий врач. -2006. - № 8.-С. 17-22.].

При лікуванні легеневої гіпертензії у хворих з ревматичною патологією провідне місце традиційно займають антагоністи кальцію, хоча в контрольованих дослідженнях їх ефективність не вивчалась. Результати застосування простагландинів не настільки переконливі, як при ідіопатичній легеневої гіпертензії, та й препарати вказаної групи на теренах України поки що не зареєстровані. Отже, лікування легеневої гіпертензії в сучасних умовах при системному червоному вовчаку потребує подальшого інтенсивного вивчення, оскільки є багато перспективних механізмів впливу на патогенетичні

ланки виникнення даної патології.

Відомо, що оксид нітрогену є потужним ендogenous ендотелій-залежним вазодилатором, який розслаблює гладенькі м'язи судин шляхом стимуляції розчинної гуанілатциклази і підвищеного вироблення внутрішньоклітинного гуанозинмонофосфату, крім того, він опосередковує судиннорозширюючі ефекти ендотелій залежних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну та ін.), гальмує утворення ендотеліального судинозвужувального фактору ендотеліну-1 та вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нейронів [Х. М. Марков. L-аргинин - оксид азота в терапії болезней сердца и сосудов // Кардиология. - 2005. - № 6. - С. 87-93.]. Оксид нітрогену в організмі людини синтезується з L-аргініну (напівнезамінної амінокислоти) за допомогою ферменту NO-синтази.

Прототипом способу є застосування комплексної терапії легеневої гіпертензії на тлі системного червоного вовчака, яка включає гормональну, імуносупресивну, протизапальну та антикоагулянтну терапію.

Недоліком способу є відсутність впливу на ендотелій залежну регуляцію судинного тонуусу в легених судинах з метою вазодилатації, що призводить до зростання легеневої гіпертензії та гіпоксемії.

В основу корисної моделі «Спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак» поставлене завдання зменшити ризик формування та прогресування легеневої гіпертензії, профілакувати виникнення

(19) UA (11) 46241 (13) U

гіпоксемії, пов'язаної з ураженням легеневих судин, тим самим покращити якість життя пацієнтів.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає комплексну терапію, який згідно з корисною моделлю, включає додаткове введення препарату Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 1 табл. (0,1 г рибоксину та 0,1г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця на тлі базисної терапії системного червоного вовчака.

Враховуючи патогенетичну спрямованість дії терапевтичної схеми на різні ланки ендотелію залежної вазодилатації, пропонується новий підхід щодо лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак. Обґрунтуванням для застосування комплексної схеми лікування легеневої гіпертензії при червоному вовчаку сприяли дані про значення ендогенного оксиду нітрогену в патогенезі легеневої гіпертензії [Н. А. Медведева, А. П. Бонарцев, А. Б. Постников и др. Снижение оксид азота (NO)-цГМФ-зависимой расширительной реакции сосудов малого круга кровообращения при дисфункции эндотелия //Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2005. - Т 9. - № 2. -С. 132-140.].

Особливістю судинних уражень при ревматичних хворобах є те, що поряд з розвитком імунних порушень під дією цитокінів відбуваються функціональні та структурні зміни ендотеліальних клітинах, що призводить до патологічної вазоконстрикції в легеневих судинах. Дисфункція ендотелію призводить до зниження продукції потужного вазодилатора - оксиду нітрогену, субстратом для синтезу якого є L-аргінін.

Використання в комплексній схемі лікування препарату Кораргін сприяє підвищенню концентрації L-аргініну в ендотеліальних клітинах, що збільшує продукцію оксиду нітрогену, крім того, аргінін збільшує секрецію інсуліну, який сам викликає NO - залежну вазодилатацію. Велике значення мають і антиоксидантні властивості L-аргініну, зокрема гальмування ним утворення вільних радикалів кисню та виведення їх з ендотеліальних клітин. Як лужна амінокислота, аргінін може регулювати рН в ендотеліальних клітинах, а також рН крові. Як регулятор зв'язування макромолекул з клітинами крові аргінін в високих концентраціях знижує в'язкість крові, як інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту аргінін знижує рівень ангіотензину II в плазмі крові. Аргінін також гальмує утворення тромбосану A<sub>2</sub> та стимулює фібриноліз.

Другим компонентом Кораргін є інозин - пуриновий нуклеозид, попередник синтезу аденілових мононуклеотидів, здійснює позитивний вплив на обмін речовин в міокарді, підвищує активність ряду ферментів циклу Кребса, сприяє активації метаболізму в умовах гіпоксії. В цілому, фармакологічні ефекти препарату Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) можна оцінити як:

- вазодилатуючі
- вазопротекторні
- антигіпоксичні
- антиоксидантні
- антикоагулянтні
- детоксикуючі

В зв'язку з вище перерахованими ефектами

,препарат Кораргін використовується нами, як засіб для терапії легеневої гіпертензії на тлі системного червоного вовчака.

За попередніми даними, Кораргін успішно застосовується в якості допоміжного засобу при лікуванні патологічних станів, що супроводжуються дисфункцією ендотелію - при ішемічній хворобі серця, кардіоміопатіях, артеріальній гіпертензії. Однак в роботах останніх років не знайдено повідомлень про застосування препарату Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) в терапії легеневої артеріальної гіпертензії на тлі системного червоного вовчака.

Спосіб здійснюється таким чином. Крім базисної терапії системного червоного вовчака загальноприйнятими препаратами, додатково призначається препарат Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 1табл. (0,1г рибоксину та 0,1г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця. Дози та терміни застосування препарату Кораргін корегуються в залежності від ступеню легеневої гіпертензії та індивідуальної переносимості препарату.

Клінічний приклад. Хвора С, 38 р.

Клінічний діагноз: Системний червоний вовчак, активність II ст., хронічний перебіг з ураженням: судин - синдром Рейно, серця -міокардитичний міокардіосклероз СН I, легень - базальний пневмосклероз, ЛН II ст., легенева гіпертензія I ст., II ФК по NYHA, шкіри - по типу «метелика», фотосенсibiliзація, суглобів - поліартрит ПФС I ст., м'язів - міальгії. Хронічний гастродуоденіт в стадії ремісії.

Госпіталізована в ревматологічне відділення з приводу задишки та болей в суглобах. Обстежена клініко-лабораторно та інструментально. Тест з 6-ти хвилинною ходою складав 350 м. На імпульсній Доплер-Ехокардіографії при поступленні середній тиск в легеневій артерії складав 44 мм рт. ст., при нормативних показниках тиску 25-30 мм рт. ст.

Пацієнтці призначена базисна терапія (преднізолон 16 мг/добу, далагіл 1 табл. на ніч, німесіл 1 пак. грануляту двічі на добу протягом 10 діб) та додатково призначено препарат Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 1табл.(0,1г рибоксину та 0,1г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця. Контроль середнього тиску в легеневій артерії проводили через 35 днів. Після лікування середній тиск в легеневій артерії складав 28 мм рт. ст., що на 16 мм рт. ст. менше, ніж при поступленні і відповідає нормативним значенням. Тест з 6-ти хвилинною ходою складав 420 м, що на 70 м більше, ніж до лікування (позитивним вважається збільшення дистанції ходи не менше, ніж на 50 м).

Спосіб лікування легеневої гіпертензії при системному червоному вовчаку з використанням кораргін • апробовано на 15 пацієнтах. Запропонований спосіб виявився ефективним у 90 % випадках. Застосування вказаного препарату в комплексі з базисною терапією основного захворювання є безпечним. Побічних ефектів препарату не спостерігалось.

Таким чином, даний спосіб лікування легеневої гіпертензії при системному червоному вовчаку сприяє зменшенню рівня легеневої гіпертензії та

гіпоксемії, покращенню якості життя пацієнтів. Методика є простою, доступною та може знайти широке застосування в практичній ревматології, тим

більше, що препарат Кораргін вітчизняного виробництва.