



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64342 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

1

2

(21) u201102796

(22) 10.03.2011

(24) 10.11.2011

(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.

(72) ЯКОВЛЄВА ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, КЛЕ-  
КОТ ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСІЇВНА

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

(57) Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при легеневій артеріальній 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 2 табл. (1 таблетка містить 0,1 г рибоксину та 0,1 г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця.

Корисна модель належить до медицини, а саме до клінічної фармакології та ревматології, і стосується корекції ендотеліальної дисфункції при легеневій артеріальній гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак. Корекція ендотеліальної дисфункції при легеневій гіпертензії передбачає лікування основного захворювання відповідними базисними препаратами, однак терапія основного захворювання, в тому числі, імуносупресивна, далеко не завжди дозволяє загальмувати прогресуюче ураження легеневих судин, крім того, може пригнічувати функцію ендотелію 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 з ендотеліальною дисфункцією у хворих з ревматичною патологією провідне місце традиційно займають антагоністи кальцію, які позитивно впливають на функцію ендотелію, однак в контрольованих дослідженнях їх ефективність не вивчалась. Результати застосування простагландинів не настільки переконливі, як при ідіопатичній легеневій гіпертензії, та й більшість препаратів вказаної групи на теренах України поки що не зареєстровані. Отже, лікування легеневої гіпертензії з корекцією пору-

шеної функції ендотелію 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 ендотелій судин в фізіологічних умовах є джерелом синтезу оксиду нітрогену, який є потужним ендогенним вазодилататором. Оксид нітрогену здатний розслаблювати гладенькі м'язи судин шляхом стимуляції розчинної гуанілатциклази і підвищеного вироблення внутрішньоклітинного гуанозинмонофосфату, крім того, він опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотеліозалежних вазодилататорів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну та ін.), гальмує утворення ендотеліального судинозвужувального фактора ендотеліну-1 та вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нейронів [Х. М. Марков. L-аргінин - 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, яка розміщується в ендотеліоцитах кровоносних судин.

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

Недоліком способу є відсутність впливу на ендотеліозалежну регуляцію судинного тонуусу, що призводить до прогресування легеневої гіпертензії та гіпоксемії.

В основу корисної моделі «Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при легеневій артеріальній гіпертензії у хворих на системний червоний

(19) UA (11) 64342 (13) U

вовчак» поставлено задачу зменшити ризик формування та прогресування легеневої гіпертензії шляхом впливу на ендотелій, профілакувати виникнення гіпоксемії, пов'язаної з ураженням легневих судин, тим самим покращити перебіг хвороби та якість життя пацієнтів з СЧВ.

Поставлена задача здійснюється способом, що передбачає комплексну терапію, який, згідно з корисною моделлю, включає додаткове введення препарату Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 2 табл. (1 таблетка містить 0,1 г рибоксину та 0,1 г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця, на тлі базисної терапії системного червоного вовчака глюкокортикоїдами.

Враховуючи патогенетичну спрямованість дії терапевтичної схеми на різні ланки ендотеліозалежної вазодилатації, пропонується новий підхід щодо корекції дисфункції ендотелію при легеневій артеріальній гіпертензії у хворих на системний червоний вовчак. Обґрунтуванням для застосування комплексної схеми щодо корекції ендотеліальної дисфункції при легеневій гіпертензії на тлі червоного вовчака сприяли дані про значення ендогенного оксиду нітрогену в патогенезі легеневої гіпертензії [Н. А. Медведева, А. П. Бонарцев, А. Б. Постников і 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 клітин, що призводить до патологічної вазоконстрикції в легневих судинах. Дисфункція ендотелію призводить до зниження продукції потужного вазодилатора - оксиду нітрогену, субстратом для ендогенного синтезу якого є амінокислота 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 тромбоксану A<sub>2</sub> та стимулює фібриногеноліз.

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 та ендотеліопротекторні
- антигіпоксичні
- антиоксидантні
- антикоагулянтні
- детоксикуючі

В зв'язку з вищеперерахованими ефектами, препарат Кораргін використовується нами, як засіб для корекції порушеної ендотеліозалежної вазодилатації при легеневій гіпертензії на тлі системного червоного вовчака.

За попередніми даними, Кораргін успішно застосовується як допоміжний засіб 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 ендотеліальної дисфункції, яка розвивається при легеневій артеріальній 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 2 табл. (1 таблетка містить 0,1 г рибоксину та 0,1 г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця. Дози та терміни застосування препарату Кораргін корегуються в залежності від ступеня порушень ендотеліозалежної вазодилатації та вираженості легеневої гіпертензії, 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», фотосенсибілізація, 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 надходженні середній тиск в легеневій артерії складав 44 мм рт. ст., при нормативних показниках тиску до 37 мм рт. ст. Ендотеліозалежна вазодилатація в неінвазивній пробі з реактивною гіперемією (тест Целермайера) при ультразвуковому скануванні плечової артерії виявилась зниженою на 42 %, порівняно з нормою.

Пацієнтці призначена базисна терапія (преднізолон 16 мг/добу, делагіл 1 табл. на ніч, німесил I пак. грануляту двічі на добу протягом 10 діб) та додатково призначено препарат Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) по 2 табл. (0,1 г рибоксину та 0,1 г L-аргініну) перорально тричі на добу протягом 1 місяця. Контроль впливу на ендотеліозалежну регуляцію судинного тонуусу 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 надходженні і відповідає нормативним значенням, а ендотеліозалежна ва-

зодилатація покращилась на 15 % порівняно з вихідними даними до лікування Кораргіном.

Тест з 6-ти хвилинною ходьбою складав 420 м, що на 70 м більше, ніж до лікування (позитивним вважається збільшення дистанції ходи не менше, ніж на 50 м). Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при легеневій гіпертензії на тлі системного червоного вовчака з використанням Кораргіну апробовано на 20 пацієнтах. Запропонований спосіб виявився ефективним у 92,5 % 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 покращенню функції ендотелію у вигляді зростання можливостей ендотелійзалежної вазодилатації, зменшенню рівня легеневої гіпертензії та гіпоксемії, покращенню перебігу хвороби та якості життя пацієнтів. Методика є простою, доступною та може знайти широке застосування в практичній ревматології, тим більше, що препарат Кораргін вітчизняного виробництва.