



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43754 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

1

2

(21) u200903966
(22) 22.04.2009
(24) 25.08.2009
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) КУЗЬМІНОВА НАТАЛІЯ ВІТАЛІЇВНА
(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб медикаментозної корекції вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу, що передбачає призначення антигіпертензивних засобів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат Ноофен® по 1 таблетці 3 рази на день після їжі на термін до 8 тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, а саме до способу медикаментозної корекції вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу.

На сьогодні не існує єдиної думки щодо лікування вегетативних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу. Дисбаланс ланок автономної нервової системи (АНС) з підвищенням активності симпатичної і пригніченням парасимпатичної частини є закономірною реакцією на стрес симпато-дреналової (САС) системи та одним з патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних (СС) захворювань, в тому числі і становлення гіпертонічної хвороби (ГХ) [Lucini D., Mela G.S., Malliani A. et al. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability // Circulation. - 2002. - N 106. - P. 2673-2679]. В комплексній терапії таких хворих найчастіше застосовують седативні засоби, анксиолітики (транквілізатори), нейролептики, ноотропи, антидепресанти, що обумовлено тим, що паралельно зі зниженням невротичної симптоматики, ці препарати володіють вегеторегуючою дією на систему кровообігу [Долженко М.Н. Психокардиологія: применение анксиолитиков в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. - Therapia. - 2007. - №10. - С.35-40]. Однак багатьом з цих препаратів притаманні властивості, які можуть викликати міорелаксацію, загальмованість, зниження мислення, сонливість, що обмежує їх використання, особливо на амбулаторному етапі лікування, а також у пацієнтів, які ведуть активний спосіб життя. Також є ризик небажаних взаємодій психотропних засобів з препаратами стандартної терапії серцево-судинної патології (СС) патології

[Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. Под ред. М.: Медицина, 1998. - 740 с]. В той же час клінічні прояви вегетативної дистонії у хворих на ГХ, в основі яких лежить системний дефект вегетативної регуляції найбільш часто проявляються у вигляді емоційно-вегетативних порушень, серцебиття, аритмій, кардіалгій, роздратованості, внутрішнього напруження, тривоги, зниження працездатності, порушень сну та інших [Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Дмитриченко Е.В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіол. Журнал. - 2006. - №3. - С. 68-71], що потребує відповідної терапії таких пацієнтів. Відновлення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами АНС дозволить попередити ускладнення, та покращити якість життя хворих на ГХ.

В основу корисної моделі «Спосіб медикаментозної корекції вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу» поставлено завдання зменшити прояви вегетативної дисфункції, відновити баланс між симпатичним та парасимпатичним відділами АНС, покращити вегетативну регуляцію серцево-судинної діяльності у пацієнтів з гіпертонічною хворобою шляхом призначення лікування гідрохлоридом бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти - Ноофеном® (Olain Farm, Латвія), що додається до стандартної індивідуально підібраної антигіпертензивної терапії.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає згідно з корисною моделлю додавання до антигіпертензивної терапії ноотропного препарату з транквілізуючою і вегетостабілізуючою дією Ноофену® (Olain Farm, Латвія) в добовій

UA (19) 43754 (11) U (13)

дозі 750мг, що розподілена на три прийоми: по 1 таблетці 250мг 3 рази на день після прийому їжі на термін до 8 тижнів.

Проведені нами дослідження свідчать про те, що у хворих на гіпертонічну хворобу відбувається порушення вегетативної регуляції СС діяльності. Згідно з отриманими нами даними за результатами анкетування (за допомогою анкетопитувальника А.М. Вейна) у 92% хворих на ГХ спостерігаються клінічні симптоми вегетативної дисфункції: кількість балів перевищувала 15, що свідчить за наявність порушень зі сторони АНС. Проведена оцінка варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих на ГХ також виявила наявність дисбалансу вегетативної (автономної) нервової системи, що проявлялось зниженням загальної активності вегетативної нервової системи (значення показника SDNN), підвищення тону симпатичної ланки АНС на фоні пригнічення активності парасимпатичного відділу та порушенням симпто-вагального дисбалансу (LF/HF). Наявність симпатико-парасимпатичного дисбалансу, зі зниженням парасимпатичної активності - є закономірною реакцією на стрес симпатоадреналової системи [Lucini D., Norbiato G., Clerici M. et al. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans // Hypertension. - 2002. - N39. - P.184-188].

Враховуючи наявність гіперсимпатикотонії на фоні значного зниження активності парасимпатичної ланки АНС та клінічних проявів вегетативної дисфункції у пацієнтів з ГХ, ми призначали їм терапію гідрохлоридом бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти - фенібуту (Ноофен®, Olain Farm, Латвія), що є похідним гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та бета-фенілетиламіну. Своєрідна хімічна структура ноофену обумовлює його вплив як на гальмівіні, так і на збуджувальні нейромедіаторні процеси в центральній нервовій системі (ЦНС), що певною мірою відповідає за комплексну дію цього засобу: властивості «вегостабілізатора», особливо при порушенні даного балансу та «адаптогена» при різних формах шкідливої дії на організм, зокрема, стресу [Бурчинський С.Г. Перспективи застосування нейротропних засобів як стрес- та геропротекторів: препарат Ноофен // Ліки. - 2004. - №3-4. - С.7-12]. Препарат фенібут (Ноофен®, Olain Farm, Латвія) володіє ноотропною, анксиолітичною (протитривожною), транквілізуючою, протиастенічною та вегостабілізуючою активністю, покращує якість сну та не має значних побічних явищ [Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Издательство Новая волна», 2005. - 1200 с.: ил.].

За даними наших досліджень, комбінована терапія з застосуванням фенібуту (Ноофену®) у хворих на ГХ суттєво впливала на якість життя, зменшувала ступінь вегетативного дисбалансу як за даними шкали вегетативного тону (анкетопитувальника А.М. Вейна) так і за результатами дослідження BCP після проведеного лікування. Нормалізація симптовагального балансу, відновлення активності парасимпатичної ланки АНС,

покращення стану вегетативної та нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної системи стало підставою для рекомендації щодо використання фенібуту (Ноофен®, Olain Farm, Латвія) у хворих на гіпертонічну хворобу для медикаментозної корекції вегетативної дисфункції.

Спосіб здійснюється таким чином. Ступінь важкості вегетативної дисфункції визначали за допомогою опитувальника-анкети А.М. Вейна з визначенням кількості балів перед лікуванням та після нього, що заповнювалась пацієнтом самостійно. Сума балів, що перевищувала 15 - свідчила про наявність вегетативної дисфункції.

Вегетативний статус визначають на підставі аналізу BCP по 5-хвилинному запису кардіоінтервалограми в стані неослабленого неспання в горизонтальному положенні і при вільному диханні після 15 хвилин адаптації [Ибатов А.Д. Вариабельность ритма сердца при ортопробе и показатели центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журнал. - 2004. -Т.10 - №45. - С.13-18]. Регістрацію BCP проводять за допомогою комп'ютерного електрокардіографа Cardiolab 2000. Стан НГР оцінюють методом часового і спектрального аналізу BCP, згідно рекомендаціям Комітету експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції і електрофізіології (1996) [Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P.1043-1065]. При цьому вивчають наступні показники кардіоінтервалограми: частотні - стандартні відхилення середнього значення інтервалів R-R (SDNN) і квадратний корінь із середнього квадрата різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50мс (pNN50%) та спектральні - загальну потужність спектру - TP і її складові у доменах дуже низьких частот (0,003-0,05Гц) - VLF, мсек²), низьких (0,05-0,15Гц) - LF та високих (0,15-0,4Гц) частот - HF, що відображують відповідно гуморальну, симпатичну та парасимпатичну регуляцію, а також співвідношення (LF/HF, од.) [Ибатов А.Д., 2004]. Згідно даних Р.М. Баєвського та співавторів (2001), індекс вагосимпатичної взаємодії LF/HF відображує зсув симпто-парасимпатичного балансу в бік переваги симпатичної або парасимпатичної активності [Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - Vol.3. - P. 106-127].

Лікування проводять препаратом Ноофеном® (Olain Farm, Латвія) в добовій дозі 750мг, що розподілена на три прийоми: по 1 таблетці в дозі 250мг 3 рази на день після прийому їжі. Термін лікування 8 тижнів. Після закінчення лікування пацієнтам проводять повторні дослідження параметрів BCP, анкетування за допомогою анкетопитувальника А.М. Вейна для визначення змін показників вегетативної дисфункції під впливом

лікування.

Клінічний приклад: хвора З., 46 років, знаходиться на лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь АГ. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночку). Гіпертензивна ангіопатія сітківки. СН 0. Ризик 3 (високий). Основними скаргами пацієнтки були: головний біль, запаморочення, перебої в роботі серця, відчуття важкості в ділянці серця, відчуття нестачі повітря, почервоніння обличчя при будь-якому хвилюванні, підвищена пітливість, емоціональна лабільність, плаксивість, зниження працездатності, порушення сну: поверхневий сон, часті пробудження, відчуття «розбитості» після пробудження. Анамнез захворювання: тривалість АГ більше 8 років, спадковість обтяжена, часті стреси, неодноразово лікувалась стаціонарно, постійно приймає антигіпертензивні препарати, але без бажаного ефекту. Бал за анкету-опитувальником А.М. Вейна склав 44. Об'єктивно: загальний стан хворої задовільний, свідомість ясна. Пульс 74/хвилину, ритмічний, напружений. АТ при вимірюванні дорівнює 170/100 мм рт. ст. на правій руці, 166/96 мм рт. ст. на лівій руці. При пальпації серця верхівковий поштовх резистентний, зміщений вліво на 1,5 см. При перкусії: ліва межа серця зміщена вліво на 1,5 см від середньо ключичної лінії, судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти. При аускультатії: І тон на верхівці послаблений, акцент II тону на аорті. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під реберної дуги. Набряків гомілок немає. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 76 за хвилину. Відхилення електронної осі серця вліво. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночку. Результат добового моніторингу ЕКГ: добовий ритм - синусовий з середньою ЧСС - 71/хвилину. Нічне зниження ЧСС неадекватне. Макс. приріст ЧСС - до 150/хвилину. Шлуночкові і надшлуночкові екстрасистоли в непатологічній кількості. Неспецифічні зміни процесів реполяризації. Динаміки сегменту ST немає. Результати добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ): добовий профіль АТ відповідає систоло-діастолічній АГ 2-го ступеня: САТдоб. 156 (180-126) мм рт. ст., ДАТдоб. 90 (110-68) мм рт. ст., добовий профіль АТ відповідає non-dipper. Ехокардіографія: Концентрична гіпертрофія лівого шлуночку. Діастолічна дисфункція лівого шлуночку I типу. Результати ВСП: загальна варіабельність ритму серця знижена (SDNN=94мс), симпатична активність підвищена (LF=1118мс²), парасимпатична активність знижена (HF=421мс²), симпатовагальний індекс підвищений (LF/HF=2,65 од.), барорефлекторна чутливість в нормі. Аналіз крові загальний: Ер.4,15x10¹²/л; Нь 126г/л; КП - 0,98; Л. 5,2x10⁹/л; ШОЕ - 8мм/год. Загальний аналіз сечі: Пит.вага -

1016; колір - с/ж; білок - немає; епіт. кл. - 0-1 в п/зр; Л. 4-6 в п/зр; Ер. 0-1 в п/зр; Циліндри - немає. Цукор крові - 4,2ммоль/л; Загальний холестерин - 6,3ммоль/л; ТГ - 1,45ммоль/л; сечовина - 6,2ммоль/л; креатинін - 0,06ммоль/л; АлАТ - 0,3ммоль/л; АсАТ - 0,25ммоль/л. Пацієнтці призначене лікування: комбінована антигіпертензивна терапія у складі бета-адреноблокатору з периферичною вазодилатуючою властивістю небівололу (Небілету®) вранці і амлодипину бесилату (Норваск®) 1 таблетка в дозі 5 мг в 18-00 годин. Призначення бета-адреноблокатору небівололу у складі антигіпертензивної терапії обумовлено тим, що бета-адреноблокатори крім гіпотензивної дії зменшують вплив симпатичної нервової системи на серце. Через 3 місяці після призначеного лікування зареєстроване значне зниження АТ до цільових значень (< 140/90 мм рт.ст.), покращення показників ДМАТ. Однак, зберігались порушення зі сторони вегетативної нервової системи: кількість балів за анкету-опитувальником А.М. Вейна дорівнювала 35; реєструвались порушення параметрів ВСП: загальна варіабельність ритму серця залишалась зниженою (SDNN=108мс), симпатична активність підвищеною (LF=1018мс²), парасимпатична активність зниженою (HF=480мс²), симпатовагальний індекс підвищений (LF/HF=2,12 од.). Це обумовило призначення для корекції вегетативної дисфункції - препарату Ноофен® 1 таблетка в дозі 250 мг 3 рази на день після їжі. Через 8 тижнів після призначеного лікування зареєстровані нормальні показники АТ - нижче 140/90 мм рт.ст. при офісному вимірюванні за методом Короткова, нормалізація показників ДМАТ (зниження варіабельності АТ) та добового профілю АТ (трансформація патологічного профілю АТ non-dipper в dipper), усунення клінічних проявів вегетативної дисфункції (кількість балів за анкету-опитувальником А.М. Вейна дорівнювала 14, зареєстрована нормалізація вегетативного балансу за даними ВСП: зниження симпатичної активності, підвищення парасимпатичної активності та відновлення симпатовагального балансу (LF/HF=1,35 од.) до рівня показників у здорових осіб. Вищезазначені зміни супроводжувались поліпшенням самопочуття, відсутністю скарг та покращенням якості життя пацієнтки.

Запропонований спосіб дозволяє зменшити або повністю усунути прояви вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу, нормалізувати вегетативну регуляцію серцевої діяльності, відновити баланс між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної (автономної) нервової системи, що допоможе попередити кардіоваскулярні ускладнення та покращити якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою.