

УДК 616.831-005-085.22:616.15

О.П.Іванюк

## СТАН ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ ПІД ВПЛИВОМ КАРВЕДИЛОЛУ ТА КРАТАЛУ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ

Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології (зав. – проф. В.М.Панковський)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено вплив карведилолу та крталу на стан про- та антиоксидантної систем (АОС) крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ). Найбільш позитивний вплив виявлено при одночасному

застосуванні карведилолу та крталу порівняно з базисним лікуванням.

**Ключові слова:** дисциркуляторна енцефалопатія, карведилол, кртал.

**Вступ.** Вважається, що дестабілізація клітинних мембран зумовлена активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальною модифікацією білків – з одного боку, і недостатністю в організмі хворих власних ферментних і неферментних систем антиоксидантного захисту – з другого. Знання механізмів пошкодження головного мозку при порушеннях мозкового кровообігу потребує розробки та впровадження нових лікувальних заходів.

Одним із таких засобів метаболічної терапії є препарат вітчизняного виробництва – кртал, до складу якого входить таурин, густий екстракт з плодів глоду колючого та екстракт із собачої кропиви. Таурин – бере участь у регуляції метаболізму, корегує енергетичний гомеостаз за умов недостатності кровообігу і при гемічній гіпоксії [2, 7]. Екстракт із глоду колючого, завдяки тритерпеновим кислотам, покращує мозковий кровообіг, а завдяки вмісту флавоноїдів, ацетилхоліну, дубильних речовин і фітостеринів - забезпечує широкий спектр його дії, а саме антиоксидантної. Екстракт із собачої кропиви має заспокійливий ефект [7].

У середині 80-х років синтезовано неселективний  $\beta$ -адреноблокатор з властивостями блокатора постсинаптичних L-адренорецепторів – карведилол, який широко застосовується в кардіологічній практиці.

Карведилол і його метаболіти є сильними антиоксидантами [5], що пригнічують ПОЛ, запобігають активації генів та факторів транскрипції на тлі процесів ремоделювання [4].

Незважаючи на чисельні дослідження, у патогенезі ДЕ залишаються невирішеними питання, які стосуються, насамперед, пошкодження клітинних мембран, як наслідок глибинних порушень рівноваги ПОЛ та АОС. Активність власної АОС організму при ДЕ знижена, тому саме контроль за показниками ПОЛ у хворих на дану патологію і дає підставу для вивчення впливу лікарських препаратів антиоксидантної дії на ці процеси.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив застосування карведилолу та крталу на стан ПОЛ та АОС крові в комплексному лікуванні хворих на ДЕ.

**Матеріал і методи.** В основу дослідження покладено матеріал біохімічного обстеження 62 хворих на ДЕ II стадії до та після лікування, при-

чиною якої були церебральний атеросклероз (ЦА) або поєднання ЦА з артеріальною гіпертензією (АГ). Хворі перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні.

Обстежено 37 жінок та 25 чоловіків віком від 40 до 70 років. Середній вік хворих становив  $54 \pm 7.5$  року. Залежно від причин захворювання виділяли ДЕ II стадії на ґрунті ЦА та ДЕ II стадії на ґрунті поєднання ЦА з АГ або гіпертонічною хворобою (ГХ) [6].

Діагноз ДЕ II стадії встановлювався на підставі критеріїв, розроблених Інститутом неврології АМН СРСР [10].

Пацієнти розподілені на 2 групи:

I група - хворі на ДЕ II стадії на фоні ЦА (20 хворих).

II група - хворі на ДЕ II стадії на фоні ЦА з АГ або ГХ (42 хворих).

Додатково кожен групу пацієнтів розподіляли на підгрупи.

До 1-ї підгрупи I групи (10 хворих) належали особи, при лікуванні яких застосовувалися засоби базисного лікування. З цієї метою призначено пентоксифілін по 5 мл 2%-ного розчину в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 7 діб внутрішньовенно крапельно, з подальшим переходом на таблетовану форму препарату (по 300 мг/добу). З метою корекції метаболічних процесів головного мозку призначався 20%-ний розчин пірацетаму по 10 мл внутрішньовенно струйно впродовж 7 діб з подальшим застосуванням цього ж препарату перорально (2,4 г/добу). За необхідності застосовувалися антигіпертензивні і седативні препарати. Другу підгрупу склали хворі на ДЕ II стадії (10 хворих), яким на фоні базисного лікування призначався кртал по 1 табл. 3 рази на добу.

До 1-ї підгрупи II групи (10 хворих) включено осіб, яким призначалося базисне лікування. У 2-й підгрупі (11 хворих) призначався кртал по 1 табл. 3 рази в день на фоні базисного лікування. До 3-ї підгрупи входили хворі на ДЕ II стадії (10 хворих), яким був призначений карведилол у дозі 6,25 мг/добу на фоні базисного лікування. До 4-ї підгрупи входили хворі (11 хворих), які на фоні базисного лікування отримували і карведилол і

кратал у випезазначених дозах. Тривалість лікування хворих на ДЕ II стадії становила 14-18 днів.

При формуванні контрольної групи (10 практично здорових осіб) підбирались особи, середній вік яких по групі статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих і становив  $52 \pm 5,5$  року.

Стан про- та антиоксидантних процесів оцінювали за наступними показниками: вміст відновленого глутатіону [12], малонового альдегіду [12], церулоплазміну [9], окиснювальних модифікованих білків [11]. Біохімічні дослідження проводили в плазмі та відмитих еритроцитах хворих і донорів, забір яких здійснювали вранці натще. Біохімічні показники у хворих визначали до лікування (на 2-3-тю доби госпіталізації) і після проведеного лікування (на 14-18-ту доби).

Одержані дані опрацьовані методами математичної статистики з визначенням середньої арифметичної величини (M), середньої похибки середньої арифметичної величини (m), а також критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати вивчення стану процесів показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на ДЕ II стадії представлені в таблиці 1.

У хворих I групи підвищувався рівень окиснювальної модифікації білків у плазмі крові на 28%, а у хворих II групи - на 34% порівняно з контрольною групою за рахунок утворення активних форм кисню, що підтверджується вмістом одного з кінцевих продуктів ПОЛ – малонового альдегіду, який на 44% вищий – при ДЕ II стадії на фоні ЦА та майже у 2 рази вищий у хворих на ДЕ II стадії на фоні поєднання ЦА з АГ у порівнянні з показниками донорів.

У всіх хворих на ДЕ II стадії виявлено підвищення в плазмі крові активності церулоплазміну, як прояв захисної реакції організму. У I групі це підвищення становить 27% у порівнянні з показниками донорів, а в II групі активність церулоплазміну збільшується на 38%.

Відомо, що відновлений глутатіон проявляє антиоксидантний ефект, оскільки є вираженим інгібітором вільнорадикального окиснення. Нами встановлено, що більш ніж у 80% пацієнтів мало місце зниження вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах крові майже у 2 рази в порівнянні з показниками донорів.

Таким чином, у хворих на ДЕ II стадії спостерігалася прогресуюче порушення з боку прооксидантно-антиоксидантної системи. Причому суттєвіші зміни відбувалися за умови поєднання ЦА з АГ, ніж при ЦА. Аналогічні тенденції мали місце і в інших дослідженнях [8].

З метою встановлення ефективності проведеного лікування на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантну систему проведені біохімічні дослідження крові після курсової терапії. Результати вивчення стану показників оксидантної та антиоксидантної сис-

тем у цільній крові та плазмі крові хворих на ДЕ II стадії на фоні ЦА після лікування наведені в табл.2.

Оцінюючи дані біохімічного дослідження крові, у хворих I групи після базисного лікування відмічалася тенденція до збільшення рівня відновленого глутатіону в еритроцитах крові ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів, яким на фоні базисного лікування призначався кратал, вміст відновленого глутатіону збільшився на 62% ( $p < 0,05$ ).

При визначенні впливу проведеного лікування на активність церулоплазміну, який бере участь у неспецифічному захисті організму при багатьох патологічних станах, виявлено незначне зниження активності церулоплазміну у хворих на ДЕ II стадії у порівнянні з хворими до лікування. Після призначення краталу на фоні базисного лікування, активність церулоплазміну вірогідно знизилася на 12,8%.

У хворих на ДЕ II стадії на фоні ЦА вміст малонового альдегіду до лікування підвищеним, але вже після комплексного лікування відмічалась тенденція до зниження. Так, після комплексного лікування рівень малонового альдегіду зменшився на 16,8%. У хворих, яким призначали разом із комплексним лікуванням кратал, рівень малонового альдегіду вірогідно зменшився на 20,6%.

Ступінь окиснювальної модифікації білків у хворих на ДЕ зростав, але після базисного лікування відбулося помітне його зменшення на 9,6%. У хворих, що приймали разом із комплексним лікуванням кратал, ступінь окиснювальної модифікації білків зменшився на 18,3%.

Подібні зміни показників (табл. 3) оксидантної та антиоксидантної систем крові відбувались і у хворих на ДЕ на фоні поєднання ЦА з АГ.

Після базисного лікування як у хворих I, так і II груп відмічали тенденцію до зниження активності церулоплазміну та спостерігалася тенденція до збільшення рівня відновленого глутатіону в крові ( $p > 0,05$ ).

У хворих на ДЕ II стадії на тлі ЦА та АГ після проведеного лікування спостерігалася зменшення в плазмі крові активності церулоплазміну на 12,5, 13,6, 18,4% у 2-й, 3-й ( $p > 0,05$ ) та 4-й ( $p < 0,05$ ) підгрупах відповідно, вмісту ОМБ – на 14,7, 18,4, 23,7%. Рівень малонового альдегіду в еритроцитах зменшився на 20,8, 22, 31% відповідно до 2-ї та 4-ї підгруп. Вірогідно збільшився вміст відновленого глутатіону – на 52, 70,% у 2-й та 3-й підгрупах. У 4-й підгрупі рівень відновленого глутатіону вірогідно збільшився майже у 2 рази.

Відомо, що зміни в структурі і функціях мембран розглядаються як одна з основних ланок у розвитку більшості патологічних процесів в організмі, у тому числі при хронічній ішемії мозку [8]. Отримані дані свідчать про те, що кратал та карведилол стимулюють антиоксидантну систему крові, а це призводить до пригнічення інтенсивності процесів ПОЛ і, у свою чергу, сприяє збереженню структури і функцій мембран.

**Таблиця 1**  
**Стан показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії (M±m)**

Показники	Контрольна група, n=10	ДЕ на тлі ЦА, n=20	ДЕ на тлі ЦА з АГ, n=42
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл еритроцитів	2,05±0,041	0,98±0,180 p<0,001	0,81±0,082 p<0,001
Малоновий альдегід, мкмоль/л еритроцитів	16,1±0,75	22,8±0,15 p<0,001	28,1±0,51 p<0,001
Активність церулоплазміну, мг/л плазми	250±14,1	318±17,2 p<0,01	345±19,3 p<0,01
Окиснювальна модифікація білків, мМ/мл білка плазми λ=370 нм	54,8±1,39	69,9±1,56 p<0,001	73,2±0,87 p<0,001

Примітка. p – показник вірогідності між параметрами групи хворих і контрольної групи

**Таблиця 2**  
**Динаміка показників про- та антиоксидантної систем крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії на фоні ЦА (M±m)**

Показники	До лікування, n=10	ДЕ на тлі ЦА, n=20	
		Базисне лікування	Базисне + кратал
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл еритроцитів	0,98±0,180 p<0,01	1,43±0,161 p <sub>1</sub> >0,05	1,59±0,122 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Малоновий альдегід, мкмоль/л еритроцитів	22,8±0,15 p<0,01	18,9±0,25 p <sub>1</sub> <0,001	18,1±0,19 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
Активність церулоплазміну, мг/л плазми	318±17,2 p<0,001	294±12,1 p <sub>1</sub> >0,05	277±14,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Окиснювальна модифікація білків, мМ/мл білка плазми λ=370 нм	69,9±1,56 p<0,001	63,2±1,86 p <sub>1</sub> <0,05	57,1±2,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05

Примітка. p – вірогідність щодо контролю, p<sub>1</sub> - вірогідність порівняно з хворими до лікування; p<sub>2</sub> – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

**Таблиця 3**  
**Динаміка показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії на фоні поєднання церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії (M±m)**

Показники	До лікування, n=10	ДЕ на тлі ЦА з АГ, n=42			
		Базисне лікування	Базисне + кратал	Базисне + карведилол	Базисне + кратал + карведилол
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл еритроцитів	0,81±0,082 p<0,001	1,14±0,181 p <sub>1</sub> >0,01	1,23±0,143 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	1,38±0,162 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05	1,58±0,180 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Малоновий альдегід, мкмоль/л еритроцитів	28,1±0,51 p<0,001	25,4±0,64 p <sub>1</sub> <0,01	22,3±0,98 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	21,9±0,86 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	19,4±0,82 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001
Активність церулоплазміну, мг/л плазми	345±19,3 p<0,01	312±17,2 p <sub>1</sub> >0,05	293±18,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	289±18,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	273±19,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Окиснювальна модифікація білків, мМ/мл білка плазми λ=370 нм	73,2±0,87 p<0,001	68,6±1,56 p <sub>1</sub> <0,05	62,4±1,25 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	59,7±1,78 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	55,9±1,93 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05

Примітка. p – вірогідність щодо контролю, p<sub>1</sub> - вірогідність порівняно з хворими до лікування; p<sub>2</sub> - вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

**Висновки**

1. У хворих на ДЕ II стадії виявлено активізацію процесів пероксидного окиснення ліпідів і окисно-модифікованих білків у крові, а також пригнічення власних захисних антиоксидантних систем.

2. При застосуванні крталу та карведилолу в комплексному лікуванні хворих на ДЕ II стадії виявлено пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів і окисно-модифікованих білків, а також підвищення активності захисних антиоксидантних систем.

3. Поєднане використання крталу та карведилолу у хворих на ДЕ II стадії в комплексному лікуванні вірогідно покращує показники про-антиоксидантної рівноваги за рахунок вірогідного збільшення вмісту відновленого глутатіону, зниження рівня малонового альдегіду, окиснювальної модифікації білків, а також зниження активності церулоплазмину в крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним видається пошук нових поліфункціональних препаратів з антиоксидантною та вазоактивною діями для патогенетично обгрунтованого лікування цереброваскулярних захворювань.

**Література**

1. Бесага Є. Місце карведилолу в терапії хронічної серцевої недостатності // Ліки України. – 2004. – №11. – С. 107 – 108.
2. Вакалюк І.П., Гайналь Н.П. Корекція ловастатином і крталом рівня дисліпідемії і адгезивних молекул із дисфункцією лівого шлуночка // Аптека Галицька. – 2003. – №10. – С. 9.
3. Василюва Н.В. Особливості стану оксидантної і глутатіонової систем крові в динаміці у хворих з порушеннями мозкового кровообігу та патогенетична корекція їх лікування: Дис... канд. мед. наук: 14.01.15. – Чернівці: БДМА, 1999. – 147 с.
4. Васильев А., Стрельцова Н., Горбунова Т. Значение антиоксидантных свойств карведилола при воздействии на процессы ремоделирования сердца у больных ишемической болезнью сердца с начальными проявлениями сердечной недостаточности // Кардиология. – 2003. – Т.43, №2. – С. 69 – 70.
5. Волков В., Тучинская М., Серик С. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Укр. терапевт. ж. – 2004. – №1. – С. 77 – 80.
6. Вращеніна Г.В. Характеристика структурних змін головного мозку хворих на хронічні порушення мозкового кровообігу гіпертонічного генезу різних стадій // Укр. радіол. ж. – 2002. – Т.10, №32. – С. 120 – 124.
7. Горчакова Н.А. Препарат кртал на рынке Украины // Доктор. – 2002. – №2. – С. 77 – 78.
8. Кабанов А., Бойко А. Хронічні порушення мозкового кровообігу: пошук ефективних методів лікування // Ліки України. – 2004. – №9. – С. 80 – 83.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 290 с.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Т.1 (часть 1). – Женева: ВОЗ, 1995. – С. 315, 510–511.
11. Мешишен І.Ф. Метод визначення окисно модифікованих білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник.-1998.-Т.2, №1.- С.156-158.
12. Мешишен І.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений на обмен веществ в норме и патологии: Дис... д-ра биол. наук.-Черновцы, 1991.-254с.

**CHANGES OF THE STATE OF THE ANTIOXIDANT BLOOD SYSTEM UNDER THE INFLUENCE OF CARVEDILOL END CRATAL IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY OF STAGE II**

*O.P.Ivaniuk*

**Abstract.** The effect of Carvedilol and Cratal on the state of the pro- and antioxidant system (AOS) of the blood in a course of multimodality treatment with dyscirculatory encephalopathy (DE) has been studied. The most positive influence has been disclosed in case of a simultaneous use of Carvedilol end Cratal compared with basic treatment.

**Key words:** dyscirculatory encephalopathy, treatment, Carvedilol, Cratal.

Bukovinian State of Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №1.- P.34-39

Надійшла до редакції 21.12.2005 року