



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2013120828/15, 06.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.05.2013

(45) Опубликовано: 20.07.2014 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Сулина З.А. и др. "Нейропротекция в кардиохирургии"// Клиническая неврология. Оригинальные статьи. 2009, том N3, N1, с.4-5. RU 2406507 C2, 20.12.2010. US 20110112033 A1, 12.05.2011 . TAGGART D.P. et al. Neuroprotection during cardiac surgery: a randomised trial of a platelet activating factor antagonist// Heart. 2003 Aug;89(8):897-900

Адрес для переписки:

650002, г.Кемерово, Сосновый б-р, 6, НИИ  
КПССЗ СО РАМН, Земнуховой М.В.

(72) Автор(ы):

Барбараш Ольга Леонидовна (RU),  
Трубникова Ольга Александровна (RU),  
Тарасова Ирина Валерьевна (RU),  
Мамонтова Анастасия Сергеевна (RU),  
Малева Ольга Валерьевна (RU),  
Сырова Ирина Даниловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ "НИИ КПССЗ" СО РАМН) (RU)

**(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и неврологии, и может быть использовано для предупреждения развития когнитивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для этого за 10-14 дней до предполагаемого оперативного вмешательства на фоне стандартной медикаментозной терапии, включающей ИАПФ, бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция и ацетилсалициловую кислоту, дополнительно

назначают розувастатин в суточной дозе 20 мг на ночь. После КШ прием препарата продолжают весь госпитальный период с последующей рекомендацией постоянного приема после выписки из стационара. Способ позволяет профилактировать развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов при опосредованном церебропротективном эффекте. 5 табл., 2 пр.

RU 2 523 450 C1

RU 2 523 450 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 523 450** (13) **C1**

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/22* (2006.01)  
*A61P 9/10* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013120828/15, 06.05.2013**

(24) Effective date for property rights:  
**06.05.2013**

Priority:

(22) Date of filing: **06.05.2013**

(45) Date of publication: **20.07.2014** Bull. № 20

Mail address:

**650002, g.Kemerovo, Sosnovyj b-r, 6, NII KPSSZ  
SO RAMN, Zemnukhovoj M.V.**

(72) Inventor(s):

**Barbarash Ol'ga Leonidovna (RU),  
Trubnikova Ol'ga Aleksandrovna (RU),  
Tarasova Irina Valer'evna (RU),  
Mamontova Anastasija Sergeevna (RU),  
Maleva Ol'ga Valer'evna (RU),  
Syrova Irina Danilovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie "Nauchno-issledovatel'skij institut  
kompleksnykh problem serdechno-sosudistykh  
zabolevanij" Sibirskogo otdelenija Rossijskoj  
akademii meditsinskikh nauk (FGBU "NII  
KPSSZ" SO RAMN) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREVENTION OF EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS FOLLOWING COMPLETE CORONARY BYPASS SURGERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used for preventing developing cognitive disorders in patients suffering from ischemic heart disease (IHD) after complete coronary bypass surgery. For this purpose, 10-14 days before the planned surgery with underlying standard drug therapy containing ACE inhibitors, beta-blockers, nitrates, calcium antagonists and acetylsalicylic acid, rosuvastatin is additionally prescribed in a daily dose

of 20 mg nocte. After the coronary bypass surgery, taking the preparation is continued for the whole hospital period, taking continuously after discharge from the hospital is recommended.

EFFECT: method enables preventing developing early postoperative cognitive dysfunction in the patients following the cardiosurgical complete bypass procedures.

5 tbl, 2 ex

R U  
2 5 2 3 4 5 0  
C 1

R U  
2 5 2 3 4 5 0  
C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии и неврологии, и может быть использовано для предупреждения развития когнитивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).

5 Операция КШ, особенно выполняемая в условиях ИК, у 20-90% пациентов может приводить к развитию ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Этиология когнитивной дисфункции после операции на открытом сердце является многофакторной и включает в себя мозговую эмболию, глобальную церебральную гипоперфузию, системный и церебральный воспалительный ответ, повреждение гематоэнцефалического барьера.

Известен способ профилактики ПОКД у пациентов пожилого возраста после операций на органах брюшной полости с использованием препарата группы цереброактивных лекарственных средств - тиоцетам (Усенко Л.В. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста./ Усенко Л.В., Ризк Шади Ейд, Криштафор А.А., Канюка Г.С., Куш И.П. Методические рекомендации. - Днепропетровск, 2007. - 60 с.). Применение тиоцетама в начале и на протяжении всего послеоперационного периода способствует повышению показателей высших психических функций в ближайшем послеоперационном периоде с сохранением этого когнитиввосстанавливающего эффекта вплоть до 30-го дня после операции.

15 Данный способ способствует профилактике ранних ПОКД, однако показан только пациентам, перенесшим операции на органах брюшной полости. Кроме того, способ предусматривает начало проведения терапии сразу после выполнения хирургического вмешательства, что не приемлемо для кардиохирургических операций, таких как КШ, которые выполняются в условиях ИК.

25 Наиболее близким к предлагаемому изобретению является способ лечения и профилактики ПОКД у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, в том числе и КШ в условиях ИК. Способ основан на применении нейропротективного препарата, обладающего антиоксидантной активностью - цитофлавина (Суслина З.А. Нейропротекция в кардиохирургии/З.А.Суслина, Л.А.Бокерия, М.А.Пирадов, А.И.Малашенков и др.//Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2009. - Т. 3. - №1. - С. 4-8). При этом в течение 3 суток до и 3 суток после операции КШ внутривенно капельно вводят цитофлавин в дозировке 20 мл на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Способ дает положительный клинический эффект, который проявляется в улучшении показателей долговременной и оперативной памяти, а также динамической составляющей психической деятельности.

Недостатком способа является то, что составляющие вещества, входящие в состав цитофлавина, быстро метаболизируются в организме и имеют период полураспада около 2 часов, что дает кратковременный эффект и не обеспечивает поддержание постоянной концентрации препарата в крови. Указанный недостаток вызывает сомнения в профилактическом эффекте цитофлавина на развитие ПОКД в ранние сроки у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК. В то же время используемый препарат не оказывает влияния на показатели системного воспалительного ответа и требует внутривенного способа введения.

45 Техническим результатом изобретения является повышение эффективности профилактики развития ранней ПОКД у пациентов после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях ИК, за счет использования в периоперационном периоде гиполипидемического препарата - розувастатина.

Известно, что ИК, в условиях которого в настоящее время выполняется большинство

кардиохирургических вмешательств, вызывает системный воспалительный ответ (СВО) организма, при этом образующиеся цитокины являются непосредственным фактором агрессии по отношению к гематоэнцефалическому барьеру и клеточным компонентам мозга. Известно, что статины, благодаря плеiotропным эффектам, благотворно влияют на функцию эндотелия, повышают стабильность атеросклеротических бляшек, ограничивают агрегацию тромбоцитов и снижают сосудистое воспаление. Наличие благоприятных терапевтических эффектов розувастатина, не связанных с их гиполипидемическим действием, предполагает их опосредованный церебропротективный эффект и возможность использования его для профилактики ПОКД.

Проведенный в ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН анализ концентрации маркеров воспаления, проведенный у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), показал, что в группе пациентов, не принимавших розувастатин при подготовке к оперативному вмешательству, уровни провоспалительных цитокинов были выше по сравнению с пациентами, которые в предоперационном периоде принимали данный препарат в течение 10-14 дней (см. табл. 1).

Показатель, Log <sub>10</sub> нг/мл	до рандомизации		за 2-3-е суток до КШ		P
	Пациенты с розувастатином (1)	Пациенты без розувастатина (2)	Пациенты с розувастатином (3)	Пациенты без розувастатина (4)	
ИЛ-1β	0,62±0,25	0,62±0,27	0,36±0,19	0,62±0,16	p <sub>3-4</sub> =0,00063
ИЛ-6	1,79±0,4	1,78±0,2	1,5±0,2	1,8±0,31	p <sub>3-4</sub> =0,0001
ИЛ-8	0,65±0,2	0,62±0,23	0,62±0,25	0,36±0,01	p <sub>3-4</sub> =0,004
ИЛ-10	0,46±0,02	0,47±0,1	0,6±0,2	0,46±0,2	p <sub>3-4</sub> =0,0042
ФНО-α	0,62±0,1	0,64±0,2	0,36±0,14	0,62±0,1	p <sub>3-4</sub> =0,00034
СРБ	0,63±0,3	0,62±0,21	0,36±0,1	0,62±0,15	p <sub>3-4</sub> =0,0005

Примечание: p - уровень значимости различия между группами, p<sub>3-4</sub> - достоверные различия показателей маркеров воспаления у пациентов за 2 суток до КШ в группе принимавших розувастатин (3) и пациентов без розувастатина (4), СРБ - С-реактивный белок, ФНО-α - фактор некроза опухоли α, ИЛ - интерлейкин.

Так за 2 дня до операции уровень С-реактивного пептида (hsCRP) в группе пациентов не принимавших розувастатин был выше в 2 раза (p=0,0005), уровень интерлейкина (ИЛ)-1β - выше в 1,7 раза (p=0,00063), ИЛ-8 и ИЛ-6 - в 1,2 раза (p=0,004 и p=0,0001 соответственно), фактор некроза опухоли α (ФНО-α) - в 2 раза (p=0,00034). При этом до назначения розувастатина межгрупповых различий в концентрации маркеров воспаления выявлено не было.

На 2-е сутки после оперативного вмешательства в обеих группах пациентов выявлено повышение в плазме концентрации hsCRP, ИЛ-1β, 6, 8, ФНО-α по сравнению с дооперационными показателями. Однако в группе пациентов, которые не принимали розувастатин, эти показатели были выше по сравнению с пациентами, которые его принимали: hsCRP и ИЛ-6 - в 2 раза (p=0,000001 и p=0,0001 соответственно), ИЛ-1β - в 1,4 раза (p=0,0012), ИЛ-8 - в 1,2 раза (p=0,037), ФНО-α - в 2,7 раза (p=0,0032) (см. табл. 2).

Показатель, Log <sub>10</sub> нг/мл	2-3-е сутки после КШ		7-10-е сутки после КШ		P
	Пациенты с розувастатином (1)	Пациенты без розувастатина (2)	Пациенты с розувастатином (3)	Пациенты без розувастатина (4)	

ИЛ-1β	0,57±0,25	1,58±0,16	0,37±0,12	1,37±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,0012 p <sub>3-4</sub> =0,003
ИЛ-6	15,0±0,2	28,4±1,6	4,36±0,4	5,27±0,24	p <sub>1-2</sub> =0,0001
ИЛ-8	0,57±0,2	1,58±0,12	0,37±0,03	1,37±0,06	p <sub>1-2</sub> =0,037 p <sub>3-4</sub> =0,043
ИЛ-12	1,34±0,22	1,35±0,29	1,65±0,35	1,74±0,3	p≥0,05
ИЛ-10	0,57±0,02	0,73±0,2	0,54±0,3	0,65±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,003
ФНО-α	0,57±0,2	1,58±0,2	0,57±0,3	1,37±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,0032 p <sub>3-4</sub> =0,0003
СРБ	0,57±0,25	1,58±0,16	0,43±0,17	1,33±0,31	p <sub>1-2</sub> =0,000001 p <sub>3-4</sub> =0,000003

Примечание: p - уровень значимости различий между группами, p<sub>1-2</sub> - достоверные различия показателей маркеров воспаления у пациентов на 2-3 сутки после КШ в группах принимавших розувастатин (1) и пациентов без розувастатина (2), p<sub>3-4</sub> - достоверные различия показателей на 7-10 сутки, СРБ - С-реактивный белок, ФНО-α - фактор некроза опухоли α, ИЛ - интерлейкин.

К 7-10-м суткам послеоперационного периода наблюдалось снижение концентрации провоспалительных цитокинов в обеих группах, однако в группе пациентов, которые не принимали розувастатин, их уровень по-прежнему был выше: hsCRP и ФНО-α - в 3,7 раза (p=0,000003 и p=0,0003 соответственно), ИЛ-1β - в 1,3 раза (p=0,003), ИЛ-8 - в 1,25 раза (p=0,043).

Последующий корреляционный анализ между уровнем провоспалительных цитокинов и показателями когнитивной функции пациентов показал, что увеличение концентрации ФНО-α, ИЛ-1β на 2-е сутки и ИЛ-12 на 10-е сутки после КШ, ассоциировалось со снижением скорости реакции в нейродинамических тестах. Большие концентрации ИЛ-6, ИЛ-12 на 2-е сутки после КШ были ассоциированы с меньшим количеством запомненных слов. Помимо этого, высокая концентрация ИЛ-8 на 10 сутки после КШ была ассоциирована с меньшим количеством переработанных знаков в тесте «корректирующая проба Бурдона» на 10-е сутки после КШ. Для группы, принимавшей розувастатин, достоверных корреляционных связей между указанными показателями не обнаружено.

Показатели нейропсихологического статуса	Провоспалительные цитокины					
	ФНО-α,	ИЛ-1β	ИЛ-12	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10
Скорость реакции в тесте уровня функциональной подвижности нервных процессов	r=+0,61 p=0,01	r=+0,6 p=0,035	r=+0,8 p=0,003			
Тест «корректирующая проба Бурдона»					r=-0,67 p=0,04	r=-0,8 p=0,04
Тест «запоминания 10 слов»			r=-0,62 p=0,01	r=-0,61 p=0,01		

Примечание: p - уровень значимости, r - коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ФНО-α - фактор некроза опухоли α, ИЛ - интерлейкин.

Таким образом, у пациентов, принимавших розувастатин, в послеоперационном периоде КШ показатели нейропсихологического статуса оказались лучше в сравнение с пациентами, которые его не принимали. У группы, не принимавшей розувастатин, худшие нейропсихологические показатели были ассоциированы с более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов.

Способ осуществляется следующим образом: больным с ИБС за 10 дней до предполагаемого оперативного вмешательства, на фоне стандартной медикаментозной

терапии, включающей ИАПФ (эналаприла малеат 5-15 мг в сутки), бета-блокаторы (бисопролол 2,5-5 мг в сутки), нитраты (изосорбида динитрат 40-80 мг в сутки), антагонисты кальция (амлодипин 2,5-10 мг), ацетилсалициловая кислота (100 мг в обед после еды), дополнительно назначают розувастатин в суточной дозе 20 мг на ночь.

5 После КШ прием препарата продолжают весь госпитальный период с последующей рекомендацией постоянного приема после выписки из стационара.

Предложенный способ использован в клинике ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН у 180 пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в условиях ИК.

10 Препарат розувастатин для профилактики развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, ранее не применялся.

Примеры применения

Пример 1

15 Больной М., 1954 г.р., поступил в кардиологическое отделение ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия ФК II. Постинфарктный кардиосклероз (07. 2010 г.). Гипертоническая болезнь III стадия, риск 4. ХСН I (ФК II). EuroSCORE 2 (1,5). Проведена плановая операция КШ в условиях ИК. Длительность ИК - 102 мин, время пережатия аорты - 84 мин. В интраоперационном и раннем послеоперационном периоде осложнений не было.

20 Пациенту в качестве предоперационной подготовки были назначены эналаприла малеат 10 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг в обед после еды, изосорбида динитрат 80 мг в сутки. На протяжении 10 дней до операции и в течение всего госпитального послеоперационного периода пациент принимал розувастатин 20 мг в один прием на ночь.

25 До назначения розувастатина, а также на 7-10-е сутки после КШ пациенту было проведено нейропсихологическое тестирование: шкала MMSE, тесты сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), подвижности нервных процессов (УФП), работоспособности головного мозга (РГМ), корректурной пробы Бурдона (КП), запоминания 10 чисел, слогов и слов (см. табл.4).

30

Таблица 4		
Динамика индивидуальных нейропсихологических показателей больного М.		
Показатель	До КШ	7-10 сутки после КШ
MMSE, баллы	29	29
Скорость реакции СЗМР, мс	675	582
35 Количество ошибок СЗМР	2	0
Скорость реакции УФП, мс	499	472
Количество пропущенных сигналов УФП	12	9
Количество обработанных сигналов РГМ	452	487
Скорость реакции РГМ, мс	486	461
Количество ошибок РГМ	118	114
40 Количество запомненных чисел	6	5
Количество запомненных слогов	3	4
Количество запомненных слов	4	5
Коэффициент внимания КП	35,81	45,85
Количество ошибок КП	12	9

45 На основании проведенного тестирования на 7-10 сутки после операции достоверно показано, что состояние когнитивных функций у пациента улучшилось, скорость реакции возросла в тестах СЗМР, УФП, РГМ количество ошибок и пропущенных сигналов в тестах СЗМР, УФП и КП уменьшилось, увеличилось число запомненных слогов и слов, возрос коэффициент внимания.

## Пример 2

Больной И., 1953 г.р., поступил в кардиологическое отделение ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН с диагнозом: ИБС. Стенокардия ФК III. Гипертоническая болезнь III стадия, риск 4. ХСН I (ФК III). EuroSCORE 0 (0,88). Проведена плановая операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Длительность ИК-99 мин, время пережатия аорты- 68 мин. В интраоперационном и раннем послеоперационном периоде осложнений не было.

Пациенту в качестве предоперационной подготовки были назначены эналаприла малеат 10 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг в обед после еды, изосорбида динитрат 80 мг в сутки. На протяжении всего госпитального периода розувастатин не назначали.

Нейропсихологическое тестирование было проведено в том же объеме, что и пациенту в примере 1. (см. табл.5)

Таблица 5			
Динамика индивидуальных нейропсихологических показателей больного И.			
Показатель	До операции КШ	7-10 сутки после КШ	
MMSE, баллы	28	28	
Скорость реакции СЗМР, мс	580	597	
Количество ошибок СЗМР	0	1	
Скорость реакции УФП, мс	625	646	
Количество пропущенных сигналов УФП	30	45	
Количество сигналов РГМ,	232	230	
Скорость реакции РГМ, мс	652	668	
Количество ошибок РГМ	122	128	
Количество запомненных чисел	6	6	
Количество запомненных слогов	3	4	
Количество запомненных слов	7	5	
Коэффициент внимания КП	38,4	29,2	
Количество ошибок КП	3	5	

На 7-10 сутки после операции большинство из оцененных когнитивных функций ухудшилось, скорость реакции снизилась в тестах СЗМР, УФП, РГМ, увеличилось количество ошибок и пропущенных сигналов в тестах СЗМР, УФП и КП, уменьшилось число запомненных слов, снизился коэффициент внимания.

При проведении анализа изменений нейропсихологических показателей в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия в терапии розувастатина выявлено, что ранняя ПОКД развилась у 81% пациентов в группе без розувастатина (N=40) и у 55% в группе с розувастатином (N=69), (p=0,000001).

Предлагаемый способ профилактики является эффективным, позволяющим снизить частоту развития ранней ПОКД у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Способ доступен, легко воспроизводим и не требует специального оборудования.

## Формула изобретения

Способ профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, включающий назначение в предоперационном периоде стандартной медикаментозной терапии с использованием ИАПФ, бета-блокаторов, нитратов, антагонистов кальция и ацетилсалициловой кислоты, отличающийся тем, что за 10-14 дней до оперативного вмешательства пациентам назначают прием розувастатина в

суточной дозе 20 мг на ночь, а после коронарного шунтирования прием препарата продолжают весь госпитальный период с последующей рекомендацией постоянного приема после выписки из стационара.

5

10

15

20

25

30

35

40

45